



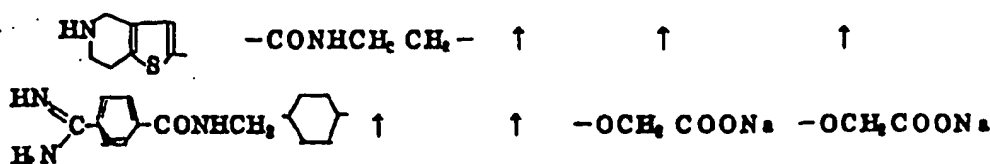
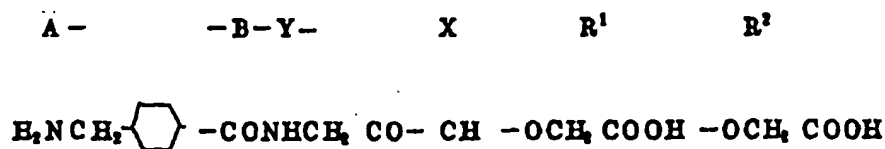
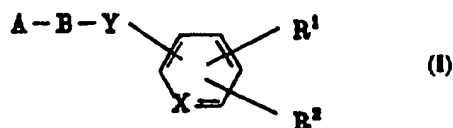
48

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 237/24, 251/18, 257/18, C07D 211/34, 211/60, 211/62, 263/32, 401/04, 401/06, 413/04, 413/06, 417/04, 417/06, 471/02, 491/048, 495/04, A61K 31 /215, 31 /42, 31 /435, 31 /445, 31 /495, 31 /50	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/21599 (43) 国際公開日 1994年9月29日(29.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00437 (22) 国際出願日 1994年3月17日(17. 03. 94) (30) 優先権データ 特願平5/57463 1993年3月17日(17. 03. 93) JP 特願平5/82145 1993年4月8日(08. 04. 93) JP 特願平5/265273 1993年10月22日(22. 10. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 片野清昭(KATANO, Kiyoaki)(JP/JP) 大内幸吉(OHUCHI, Shokichi)(JP/JP) 設楽永紀(SHITARA, Eiki)(JP/JP) 清水昌郎(SHIMIZU, Masaro)(JP/JP) 八重樫和恵(YAEGASHI, Kazue)(JP/JP) 三浦知明(MIURA, Tomoaki)(JP/JP) 磯村泰子(ISOMURA, Yasuko)(JP/JP) 飯田博之(IIDA, Hiroyuki)(JP/JP) 石川みどり(ISHIKAWA, Midori)(JP/JP) 浅井賢二(ASAI, Kenji)(JP/JP) 初芝恵美子(HATSUSHIWA, Emiko)(JP/JP) 川口真美(KAWAGUCHI, Mami)(JP/JP)	(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, NZ, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL COMPOUND WITH PLATELET AGGREGATION INHIBITOR ACTIVITY

(54) 発明の名称 血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

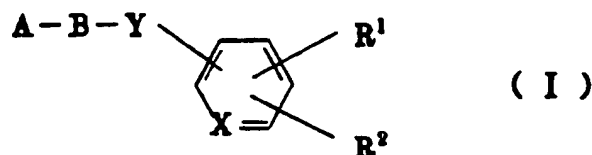


(57) Abstract

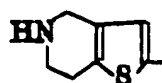
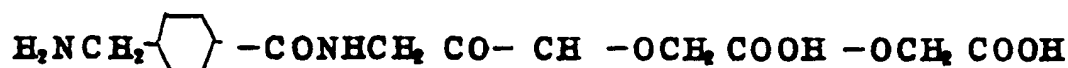
A compound with a platelet aggregation inhibitor activity, represented by the following general formula (I), and pharmacologically acceptable salt and solvate thereof. Examples of the compound are as in (II).

(57) 要約

血小板凝集阻害作用を有する、下記的一般式 (I) で表される化合物並びにその薬理学的許容される塩および溶媒和物が開示されている。



化合物の例を示す。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB パルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴェトナム

明 細 書

血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

発明の分野

本発明は、血小板の凝集を阻害するシクロヘキセンおよび含窒素複素環化合物誘導体、並びに、これらの少なくとも一種を有効成分として含有してなる血栓性の疾患の治療および予防に有効な医薬組成物に関する。

背景技術

食生活の変化、高齢者人口の増加にともない、循環器系疾患が増加しており、その疾患の五割前後は血栓が原因であると見られている。

生体内における血栓の生成には血漿成分の血小板が大きく関与している。このため血栓性疾患の治療および予防には、血小板機能を抑制し血小板の凝集を阻害する薬剤、例えばシクロオキシゲナーゼを抑制するアスピリン、アデニルサイクラーゼを活性化するチクロピジン等が臨床の場で使用されている。

近年、血小板膜上の糖蛋白の解析が進み、 $GP11b/IIIa$ と呼ばれる膜糖蛋白がフィブリノーゲンの受容体として機能していることが解明された。従って、この $GP11b/IIIa$ に対する拮抗剤が新しい作用機作を持つ血小板凝集阻害剤として上記血栓性疾患の治療および予防に有効で

あることが期待されるに至っている (Trends in Pharmacological Science、13巻、413ページ、1992年)。本拮抗作用を有する化合物としては、モノクローナル抗体 (Ann. New York Acad. Sci., 614巻、193ページ、1991年)、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸からなるトリペプチド誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、2040ページ、1992年)、アミノフェニル誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、4393ページ、1992年、特開平4-264068、特開平4-334351等) およびチロシン誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、4640ページ、1992年) 等が知られている。

一方で、血栓性疾患の治療剤および予防剤としては、出血などの副作用がなく、作用選択性の高い薬剤の開発が望まれているといえる。

発明の概要

本発明者等は、今般ある種の化合物が GPIIb/IIIa 拮抗作用を有することを見いだした。

従って本発明は、血小板凝集阻害作用を有する新規な化合物の提供をその目的としている。

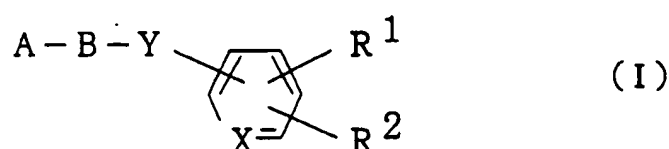
また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を含有してなる、医薬組成物の提供をその目的としている。

また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を投与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防法

の提供をその目的としている。

さらに本発明は、血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための上記作用を有する新規な化合物の使用の提供をその目的としている。

本発明による化合物は、下記一般式 (I) で表される化合物並びに薬理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物、である。



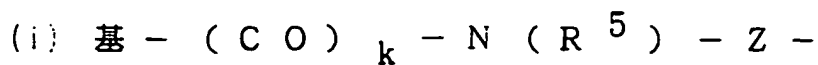
[上記式中、

R^1 は基 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_i-\text{COOR}^3$ (ここで、 W は $-\text{O}-$ または結合を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、 C_5-7 シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去され得るエステル残基を表し、 i は $1 \sim 4$ の整数を表す) を表し、

R^2 は水素原子、または、基 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_i-\text{COOR}^3$ (ここで、 W 、 R^3 および i は前記と同じ意味を表す) または $-\text{OR}^4$ (ここで、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノカルボニル基、または、フェニル低級アルキル基を表す) を表し、

X は CH または N を表し、

Y は



(上記基中、

k は 0 または 1 を表し、

R^5 は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル低級アルキル基（ここで、フェニル基部分の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、または、アシル基を表し、

Z は結合、もしくは、基 $-(\text{CH}_2)_m - \text{CO}-$ 、または基 $-(\text{CH}_2)_m - \text{CHR}^6 -$ （ここで、 m は 1 ～ 3 の整数を表し、 R^6 は水素原子または水酸基を表す）を表す）を表すか、

(ii) 基

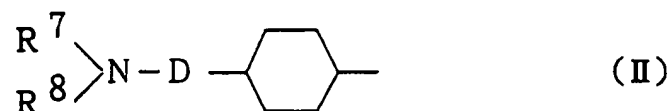
$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m - \text{N}(\text{R}^5) - (\text{CO})_k -$
 （ここで、 k 、 m および R^5 は前記と同じ意味を表す）
 を表すか、または

(iii) 基 $-(\text{CO})_k - \text{Het}$ （ここで、 Het は窒素原子を 1 ～ 4 個含んでなる 5 または 6 員の複素環残基を表し、この複素環は窒素原子を 1 または 2 個含む場合

にさらに 1 個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、 k は 0 または 1 の整数を表す) を表し、

A は、

(i) 下記の基 (II) :



(上記基中、

D は $-(CH_2)_s-$ (ここで、 s は 1 ~ 4 の整数を表す) または基 $-C(=NH)-$ を表し、

R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されていてもよい芳香族アシル基、または、アミノ基を表す)

を表すか、

(ii) 下記の基 (III) :

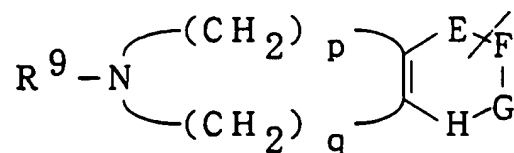


(上記基中、

R^9 は水素原子、低級アルキル基 (この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい) またはアミノ基を表す)

を表すか、または、

(iii) 下記の基 (IV) :



(上記基中、

R^9 は前記と同じ意味を表し、

E 、 F 、 G および H は、独立して、 $-\text{C}\text{R}^{10}=$ 、
 $-\text{C}\text{R}^{10}\text{R}^{11}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}\text{R}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、
 $-(\text{CO})-$ または結合 (ここで、 R^{10} および R^{11} は同一または異なっているとしてもよく、水素原子または低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表し、
 p および q は独立して 1 ~ 3 の整数を表すが、但し $p + q$ は 3 ~ 5 の範囲にある) を表し、

B は、結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基を表す。]

発明の具体的説明

一般式 (I) の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」という語は、直鎖あるいは分枝鎖の炭素数 1 ～ 6、好ましくは 1 ～ 4、のアルキル基であることを意味する。また、「アルキレン」および「アルケニレン」という語は、直鎖または分岐鎖のアルカン鎖またはアルケン鎖の両鎖端から水素原子を一つずつ除いて誘導される二価の基を意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいうものとする。さらに、「ハロアルキル」という語は、その中の一以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味するものとする。

R^1 が表す基 $-W-(CH_2)_i-COOR^3$ において、 i は好ましくは 1 または 2 の整数を表す。 R^3 は好ましくは水素原子または低級アルキル（好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピルもしくは *n*-、*iso*-、*sec*-または *t*-ブチルが挙げられる）を表す。また、 R^3 が表す生理学的条件下で除去され得るエステル残基の具体例としては、ピバロイルオキシメチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基などが挙げられる。

R^2 の好ましい例としては水素原子および基 $-W-$
 $(CH_2)_i - COOR^3$ が挙げられる。また、 R^2 が
 表す基 $-W-(CH_2)_i - COOR^3$ の好ましい例と
 しては R^1 と同様のものが挙げられる。また、 R^1 およ
 び R^2 が基 $-W-(CH_2)_i - COOR^3$ を表す場合、
 両者は同一であっても異なるものであっても良い。

また、 R^2 が表す基 $-OR^4$ において、 R^4 が表す低
 級アルキルは、好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ま
 しくは C_{1-4} アルキル基であり、具体的にはメチル、エ
 チル、*n*-プロピル、*iso*-プロピルもしくは *n*-、*iso*-、
sec-または *t*-ブチルが挙げられる。また、この R^4 が表
 すモノ低級アルキルアミノカルボニル基は好ましくはモ
 ノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、より好ましくはモ
 ノ C_{1-4} アルキルアミノカルボニルである。また、この
 R^4 が表すフェニル低級アルキル基の好ましい例として
 はフェニル C_{1-4} アルキル基（例えば、ベンジル基）が
 挙げられる。

R^1 および R^2 の置換位置は特に限定されないが、基
 Y が結合している位置に対して、メタ位および／または
 パラ位にあるのが好ましい。

Y が表す基 $-(CO)_k - N(R^5) - Z -$ において、
 R^5 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキ
 ル基またはアシル基を表す。 R^5 は好ましくは水素原子、
 C_{1-6} アルキル基（より好ましくは C_{1-4} アルキル基で

あり、より具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピルもしくは*n*-、*iso*-、*sec*-または*tert*-ブチルが、挙げられる)、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、または、低級アルキルカルボニル(好ましくはC₁₋₆アルキルカルボニル、より好ましくはC₁₋₄アルキルカルボニル)ならびにベンゾイル、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基など芳香族アシル基を表す。

この低級アルキルの一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子)、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ)、低級アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル)などが挙げられる。

また、フェニル低級アルキル基のフェニル基部分の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、低級アルキルアミノ(好まし

くは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、ハロ低級アルキル(好ましくは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル)が挙げられる。

また、基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ において、 k は 0 または 1 を表すが、 k が 0 の場合 $-(CO)_k-$ は結合を意味する。 Z が表す基 $-(CH_2)_m-CO-$ または基 $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$ において m は好ましくは 1 または 2 を表す。ここで、 k が 0 である場合、 Z は基 $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$ (ここで、 R^6 は水素原子を表す) であるのが好ましい。

Y が表す基 $-CO-(CH_2)_m-N(R^5)-$ $(CO)_k-$ において、 R^5 の好ましい例としては、上記したもの挙げられる。

Y が表す基 $-(CO)_k-Het-$ において、 Het は窒素原子 1 ~ 4 個、好ましくは 1 または 2 個、含んでなる 5 または 6 員の複素環残基を表す。この複素環は窒素原子を 1 または 2 個含む場合にさらに 1 個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい。この複素環残基の好ましい例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾ

ール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、オキサジン、チアジンなどから、2個の水素原子が脱離して形成された複素環残基が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、好ましい複素環残基としてはオキサゾール、イソオキサゾール、チアゾールおよびイソチアゾール残基が挙げられる。

これらの基 Y のベンゼン環またはピリジン環への結合位置ならびに基 B への結合位置は特に限定されず、またその結合は炭素-炭素結合であっても炭素-窒素結合であっても良い。本発明の好ましい態様によれば、基 Y は X に対してオルト位に導入されるのが好ましい。

さらに、A が表す基 (II) において、R⁷ および R⁸ が表す低級アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは n-、s-、t-ブチル基などが挙げられる。また、R⁷ および R⁸ が表す低級アシル基の好ましい例としては、ホルミル、ならびに、アセチル、プロピオニルおよびブチリル基などの低級アルキルカルボニル基が挙げられる。さらに、R⁷ および R⁸ が表す芳香族アシル基の好ましい例としては、ベンゾイル、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基などが挙げられる。この芳香族アシル基の一以上の水

素原子は置換されていてもよく、その置換基の好ましい例としては、アミジノ基、アミノ基、塩素原子、フッ素原子または水酸基などが挙げられ、特に好ましい例としては、上記置換基で *o* -、*m* -、*p* - 位のいずれかの位置が置換されたベンゾイル基が挙げられる。

また、基 (II) 中の D が表す $-(CH_2)_s-$ において、*s* は好ましくは 1 ~ 3、より好ましくは 1 または 2 の整数を表す。

なお、基 (II) において、シクロヘキサン環への基 D および基 B の結合の仕方により、トランス型とシス型の立体配置をとり得るが、いずれも本発明に包含される。特にトランス型が好ましい。

A が表す基 (III) および基 (IV) において、 R^9 は水素原子、低級アルキルまたはアミジノ基を表す。この低級アルキル基の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、水酸基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子）、アミノ基または、低級アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）が挙げられる。

基 (III) と基 B との結合位置は特に限定されないが、 R^9N に対して 4 位であるのが好ましい。

基 (IV) において、*p* および *q* は独立して 1 ~ 3 の整数を表すが、*p* + *q* は 3 ~ 5 の範囲にあり、好ましくは

$p + q$ は 3 または 4 である。

また、基 (IV) の好ましい例としては、 p が 2 を表し、 q が 2 または 3 を表し、 E または H の一方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり他方が結合を表し、かつ F または G が共に $-CR^{10}=$ を表すかまたは F または G の一方が $-CR^{10}=$ を表し他方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を表す場合が挙げられる。また、具体的な好ましい例としては、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 2- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [2, 3- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3- c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H -チエノ [3, 2- c] アゼピン-2-イルまたは-3-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H -チエノ [2, 3- d] アゼピン-2-イルまたは-3-イルなどが挙げられる。

基 (IV) において、 R^{10} および R^{11} は好ましくは水素原子、 C_{1-4} アルキル、または、フェニル C_{1-4} アルキ

ル基（例えば、ベンジル基）である。

基 B が表す C_{1-6} アルキレンは、好ましくは C_{1-4} アルキレン、より好ましくは C_{1-3} アルキレンであり、また同じく基 B が表す C_{2-6} アルケニレンは、より好ましくは C_{2-4} アルケニレンである。

本発明の好ましい化合物群としては、

Y が基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ （ここで $k=1$ である）または基 $-(CO)_k-Het-$ であり、そして

A が基（Ⅱ）である化合物群が挙げられる。より好ましい態様によれば、この化合物群において、さらに B が結合であり、X が CH である化合物群が挙げられる。さらに好ましい態様によれば、この化合物群において、さらに Z が基 $-(CH_2)_m-CO-$ または基 $-(CH_2)_m-CHR^6-$ （ここで R^6 は水素原子を表す）であるものが好ましい。

本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として

Y が基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ （ここで $k=1$ である）または基 $-(CO)_k-Het-$ であり、

A が基（Ⅲ）であり、そして

B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに Z が基 $-(CH_2)_m-CO-$ または基 $-(CH_2)_m-$

$\text{C H R}^6 -$ （ここで R^6 は水素原子を表す）であり、かつ、 B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が好ましい。

また、本発明のさらに別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として

Y が基 $-(\text{C O})_k - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} -$ （ここで $k = 1$ である）、基 $-\text{N H C O}-$ または基 $-(\text{C O})_k - \text{H e t}-$ であり、

A が基 (IV) であり、そして

B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに A が基 (IV)（但し、 E または H の一方が $-\text{N R}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり他方が結合を表し、かつ、 F または G が $-\text{C R}^{10}=$ を表す）である化合物群が好ましい。さらに p および q のいずれかが 1 であり他方が 2 であるもの、ならびに p および q がともに 2 であるものが好ましい。また、 F または G のいずれか一方が $-\text{C R}^{10}=$ （ここで R^{10} は水素原子を表す）であり、他方が $-\text{C R}^{10}=$ （ここで R^{10} は水素原子以外を表す）である化合物群がより好ましいものとして挙げられる。また、 A が基 (IV)

（但し、 E または H の一方が $-\text{N R}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり他方が結合を表し、かつ、 F または G が F または G の一方が $-\text{C R}^{10}=$ を表し他方が $-\text{N R}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表す）である化合物群もまた好ま

しいものとして挙げられる。さらにまた、Yが基
 $-(CO)_k-Het-$ である化合物群も好ましいもの
 として挙げられる。

本発明による化合物はその塩とすることができる。こ
 のような塩としては薬理学上許容される非毒性塩が挙げ
 られる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム
 塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリ
 フルオロ酢酸塩、塩酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩、メタン
 スルホン酸塩、クエン酸塩などの酸付加塩、グルタミン
 酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げ
 られる。

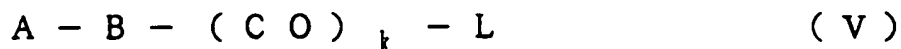
本発明による化合物は、また、その溶媒和物とするこ
 とができる。好ましい溶媒和物としては、水和物、エタ
 ノール和物が挙げられる。

一般式 (I) の化合物の合成

本発明による化合物は次に示す方法により合成するこ
 とができる。

(1) Yが基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここで、
 Zは結合、基 $-(CH_2)_m-CO-$ または
 $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$ (但し、 R^6 = 水素原子)
 を表すが、但し R^5 は低級アシル基を表わさない) であ
 る化合物の場合、

この化合物は、次の式 (V) :



(ここで、A、Bおよびkは一般式(I)で定義したものと
同じ意味を表し、Lはハロゲン原子、アルキルスル
ホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表
す)

で表わされる化合物と、次の式(VI)：

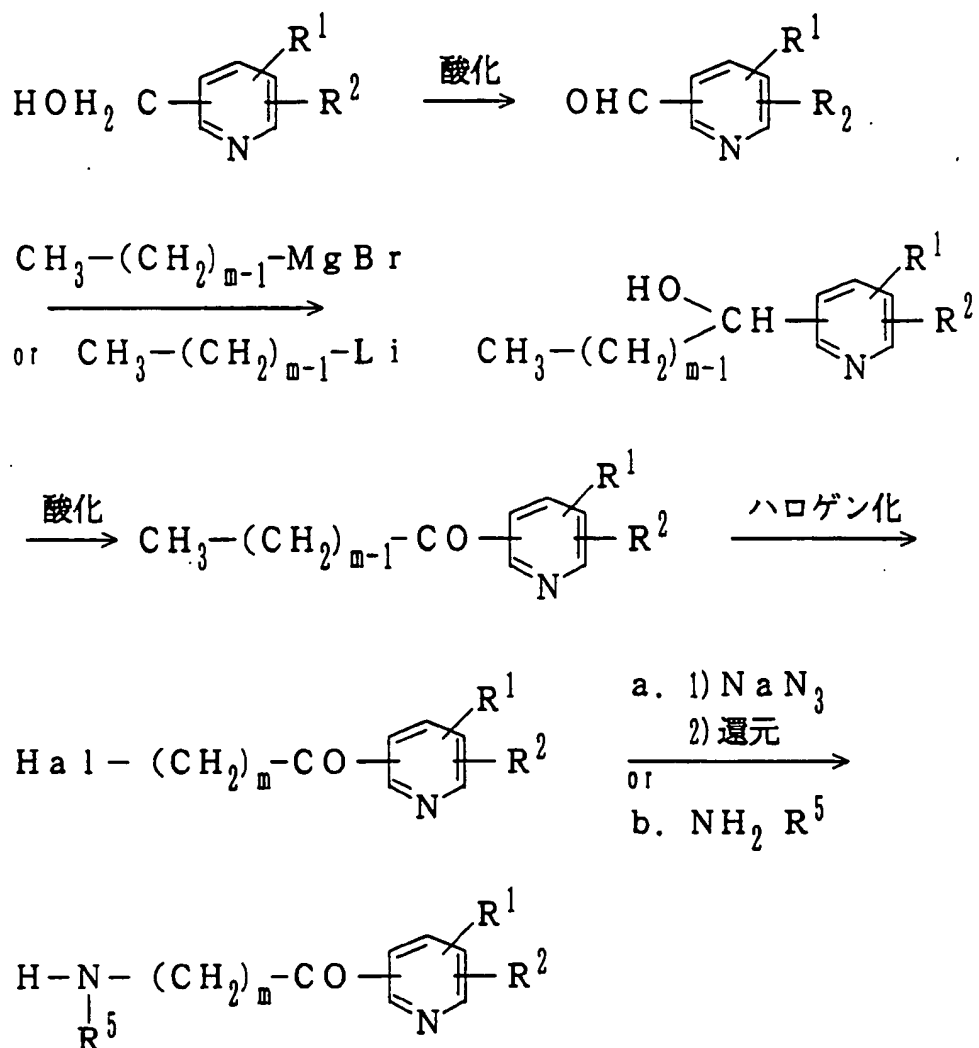


(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 およびXは、一般式(I)
で定義したものと同一の意味を表すが、 R^1 および R^2 が
カルボキシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキ
シル基および水酸基は保護されていてもよく、Zは結合、
— $(\text{CH}_2)_m$ —CO—または— $(\text{CH}_2)_m$ CH R^6 —
(但し、 R^6 = 水素原子)を表す。)で表わされる化
合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与し
ない溶媒中で、30分～48時間、好ましくは1～10
時間、—30～100℃、好ましくは—20～80℃で
反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより
得ることができる。

前記式(V)で表わされる化合物は公知の方法、例え
ばChem. Pharm. Bull., 34(9), 3747(1986)、Ark. Kemi.,
32巻, 217(1970)、特開昭57-150687号、特開
昭63-2992号の記載に準じて製造することができる。

また、前記式 (VI) の化合物であって X が $-CH=$ である化合物は、例えば特開昭 52-65240 号、特開昭 61-158922 号の記載に準じて製造することができる。

また、前記式 (VI) の化合物であって X が N でありかつ Z が基 $-(CH_2)_m-CO-$ である化合物は下記のスキームに従った合成法によって得ることができる。



(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 および n は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表すが、 R^1 および R^2 がカルボキシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよく、 Hal はハロゲン原子を表す。)

また、前記式 (VI) の化合物であって X が N でありかつ Z が基 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHR}^6-$ (但し $\text{R}^6 = \text{水素原子}$) である化合物は、対応する一般式 (I) の化合物

であって、Y中のZが、 $(CH_2)_m - CHOH -$ で表される化合物の水酸基をハロゲン化後、還元することにより合成できる。ハロゲン化は、例えば塩化チオニルや五塩化リンの様な試薬を用いることによって行うことができる。反応は反応に関与しない溶媒（例えばクロロホルム、ジクロロメタン）中で、 $-30^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 好ましくは $-10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行なう。還元反応はトリアルキルスズハイドライド（例えばトリブチルスズハイドライド）や接触還元（例えば触媒としてパラジウム炭素や酸化白金を用い）により反応に関与しない溶媒（例えばベンゼン、トルエンあるいはメタノール）中で、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $10^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ で行う。

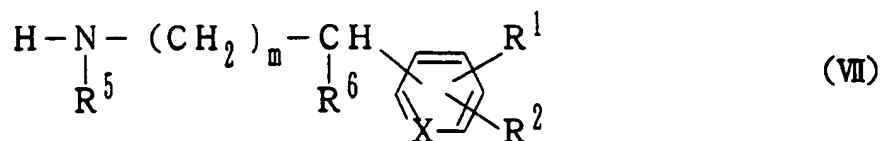
(2) Yが基 $-(CO)_k - N(R^5) - Z -$ （ここで、Zは基 $-(CH_2)_m - CHR^6 -$ （但し $R^6 = OH$ ）を表すが、但し R^5 は低級アシル基を表わさない）である化合物の場合、

この化合物は、

(a) 一般式(I)の化合物であって、Yが基 $-(CO)_k - N(R^5) - (CH_2)_m - CO -$ で表わされる化合物（ここで、 R^{10} のアミノ基、ならびに、 R^1 および R^2 がカルボキシル基または水酸基を含む場合そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよい）である化合物を、適当な還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム）でケトン基を還元し、必要に応じて

保護基を除去するか、または

(b) 前記式 (V) の化合物と、次の式 (VII) :

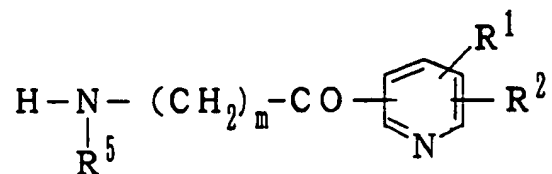


(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X および n は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表し、また R^6 は水酸基を表す)

で表わされる化合物とを、前記 (1) の方法とほぼ同様の条件で反応させることによって製造することができる。

前記式 (VII) の化合物は、例えば

下記の式 :



で表わされる化合物とを、適当な還元剤 (例えば接触還元) で還元することにより製造することができる。

(3) Yが基 $-(CO)_k - N(R^5) - Z -$ (ここで、 R^5 は低級アシル基を表わす) である化合物の場合、

この化合物は、式: $A - B - CHO$ で表わされる化合物と、前記式 (VI) (但し、 R^5 は水素原子を表す) または前記式 (VII) (但し、 R^5 は水素原子を表す) の化合物とを、還元剤 (例えば、 $NaCNBH_3$ 、 $H_2 / Pd-c$ など) の存在下、反応させて一般式 (I) の化合物 (但し、 R^5 は水素原子を表す) を得て、これを適当なアシル化剤 (例えば、無水酢酸、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド) でアシル化することにより得ることができる。

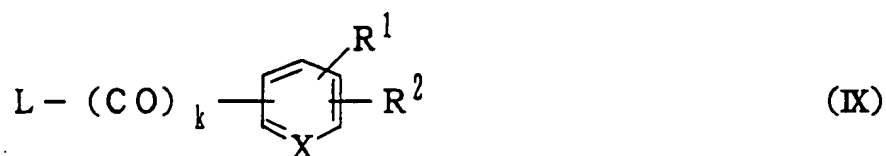
(4) Yが
基 $-CO - (CH_2)_m - N(R^5) - (CO)_k -$ である化合物の場合、

この化合物は、下記式 (VIII) :



(ここで、 R^5 および m は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表す)

で表わされる化合物と、下記式 (IX) :

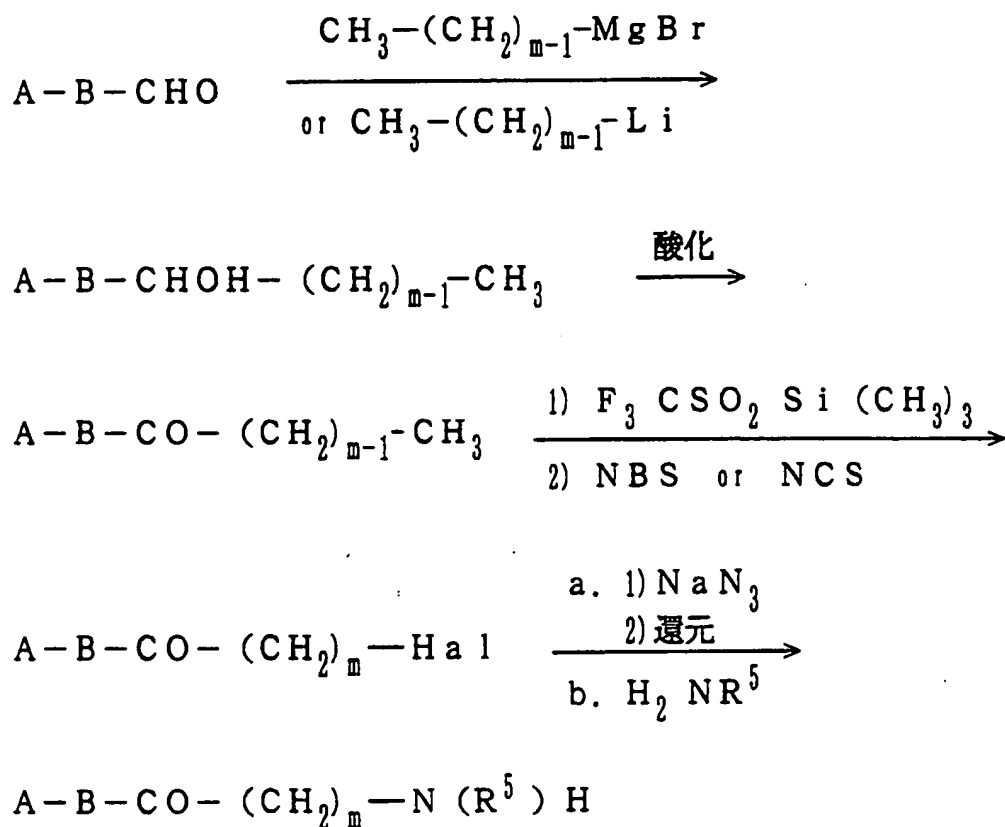


(ここで、 R^1 、 R^2 、 X および k は一般式 (I) で定

義したものと同一意味を表し、Lはハロゲン原子、アルキル基またはアリルスルホニルオキシ基を表す)

で表わされる化合物とを、塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン）の存在または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、30分～48時間、好ましくは1～24時間、-30～100℃、好ましくは-10～50℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

前記(VIII)の化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。

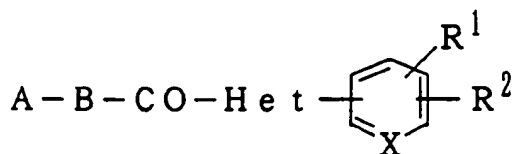
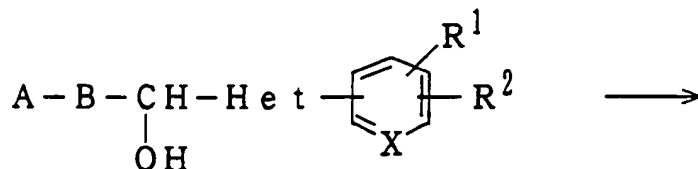
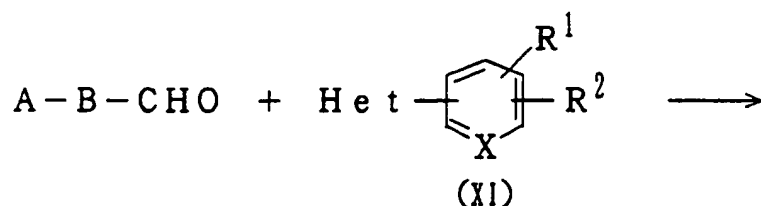


(5) Y が基 $-(CO)_k-Het-$ (ここで $k=0$ である) である化合物の場合、

この化合物は、一般式 (I) の化合物であって、Y が基 $-(CO)_k-N(R^5)-(CH_2)_m-CO-$ である化合物を、この基 Y 内で脱水縮合させて環化させることにより得ることができる。具体的には、対応する一般式 (I) の化合物を、酸存在下で、 $0\sim 100^\circ C$ の反応温度で、1分～6時間反応させることによって得ることができる。使用可能な酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸などが挙げられ、特に硫酸が好ましい。

(6) Y が $-(CO)_k-Het-$ (ここで $k=1$) である化合物の場合、

この化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。



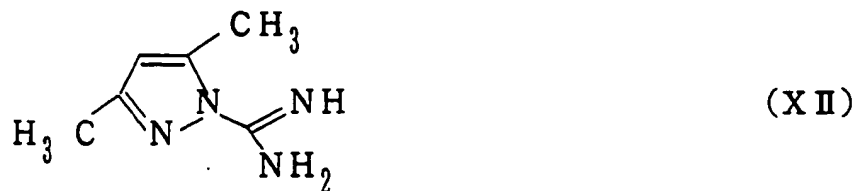
(ここで、 R^1 、 R^2 および H e t は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表す)

上記反応は、塩基 (例えば、*n*-ブチルリチウム、リチウム、ジイソプロピルアミド) の存在または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、10分～12時間、好ましくは30～60時間、 $-100 \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-80 \sim 30^\circ\text{C}$ で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

前記式 (X I) の化合物の製造は、公知の方法、例えば、Comprehensive Heterocyclic Chemistry 6巻、293ページの記載に従って実施することができる。

(7) R^7 、 R^8 または R^9 がアミノ基である化合物の場合、

この化合物は、一般式 (I) の化合物 (ここで、 R^7 、 R^8 および R^9 は水素原子を表す) の化合物と、下記式 (XII) :



で表わされる化合物とを、塩基の存在下或いは非存在下に反応に関与しない溶媒中、30分～48時間、好ましくは1～10時間、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより製造することができる。

(8) Yが基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここで、Zは基 $-(CH_2)_m-CO-$ である) である化合物の場合

この化合物は、対応するYが基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここで、Zは基 $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$ (但し、 R^6 は水酸基を表す) を表す) である化合物の水酸基を適当な酸化剤 (例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート) で酸化することによって製造することが出来る。

なお、以上の製造法において、合成順序は、反応に関与しない官能基において副反応が生じないように決定され、また、好ましくない反応が進行しないよう官能基は適当な保護基で保護されていてもよいことは、当業者に明らかな事項であろう。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、血小板膜蛋白である GPIIb/IIIa と、フィブリノーゲンとの結合を阻害することによって血小板の凝集を阻害する。従って、本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩は、血小板の凝集により起こる血栓性の疾患、特に脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症などの疾患、の治療および予防に有効である。

本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等のいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、澱粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%、程度である。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、血栓性疾病の治療のためには、通常成人1日1人当たり約0.1～1000mg、好ましくは1～200mg、の投与量であり、これを一日1回または数回に分けて投与することができる。

実 施 例

本発明を以下の実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[[4-[[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

(a) トランス-4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸

トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 10 g (63.6 mmol) を、水 100 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 9 ml、ジ-t-ブチルジカーボネート 22.6 ml を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 300 ml を加え、1 N 塩酸で酸性に調整し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体を n-ヘキサンで洗浄して、無色結晶として標記化合物 14.8 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 ~ 1.02 (m, 2H)、1.37 ~ 1.44 (m, 12H)、1.82 (d, 2H)、2.04 (d, 2H)、2.22 ~ 2.30 (m, 1H)、2.98 (d, 2H)。

(b) ジメチル [[4-(アミノアセチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩

b-1) α -アミノ-3, 4-ジヒドロキシアセトフェノン 3.0 g (18 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、*t*-ブチルジカルボネート 4.3 ml および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を酢酸エチルに溶解し、この溶液を重曹水次いで水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、橙色固体として α -(*t*-ブチルオキシカルボニル)アミノ-3, 4-ジヒドロキシアセトフェノン 1.3 g (収率 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H)、4.54 (d, 2H)、6.90 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.45 (d, 1H)。

b-2) 前記 b-1) の化合物 1.0 g (3.7 mmol) をアセトンに溶解し、炭酸カリウム 1.1 g と、プロモ酢酸メチル 10 ml とを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体を酢酸エチル 200 ml に溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、橙色油状物質としてジメチル[[4-[(*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ)ア

セチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

1. 5 g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H)、
3.80 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、
4.58 (d, 2H)、4.78 (s, 2H)、
4.81 (s, 2H)、6.86 (d, 1H)、
7.51 (s, 1H)、7.58 (d, 2H)。

b-3) 前記 b-2) の化合物 1.5 g (3.7 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し、アニソール 4 ml と、トリフルオロ酢酸 5.6 ml とを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として標記化合物 1.2 g (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.78 (s, 3H)、
3.79 (s, 2H)、4.52 (s, 2H)、
4.85 (s, 2H)、4.91 (s, 2H)、
7.07 (d, 2H)、7.60 (d, 1H)、
7.70 (dd, 1H)。

c) 前記 (a) の化合物 877 mg (3.41 mmol) をジメチルホルムアミド 6.8 ml、ピリジン 1.4 ml に溶解し、炭酸-N, N'-ジサクシニミジル 874 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンとを加え、室温で 3 時間攪拌した後、前記 (b) の化合物 1.45 g、N, N-ジイソプロピルエチルアミン

0.59 ml を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色結晶としてジメチル [[4-[[[トランス-4-(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート 1.1 g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 ~ 1.10 (m, 2H)、1.44 ~ 1.56 (m, 12H)、1.86 (d, 2H)、1.98 (d, 2H)、2.14 ~ 2.22 (m, 1H)、3.05 ~ 3.10 (m, 2H)、3.81 (s, 6H)、4.76 (d, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.81 (s, 2H)、6.55 (t, 1H)、6.87 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.61 (dd, 1H)。

d) 前記 c) の化合物 300 mg (0.55 mmol) をメタノール 3 ml に懸濁し、1 N 水酸化カリウム 3 ml を加え、氷冷下で 15 分間攪拌した。メタノールを減圧下で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加え 1 N 塩酸で酸性に調整した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩を濾別し溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として [[4-[[[トランス-4-(4-tert-ブチルオキシ

カルボニルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル
アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢-
酸 243 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 ~ 1.04
(m, 2H)、1.44 ~ 1.54 (m, 12H)、
1.84 ~ 1.98 (m, 4H)、2.17 ~ 2.20
(m, 1H)、2.97 (d, 2H)、4.65 (s,
2H)、4.75 (s, 2H)、4.77 (s, 2H)、
6.91 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、
7.61 (dd, 1H)。

e) 前記 d) の化合物 193 mg (0.37
mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリフル
オロ酢酸 0.6 ml と、アニソール 0.4 ml とを加え、
室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、
得られた固体をエーテルで洗浄して、黄色粉末として標
記化合物 190 mg (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.09 ~ 1.20
(m, 2H)、1.49 ~ 1.70 (m, 3H)、
1.89 ~ 2.05 (m, 4H)、2.30 ~ 2.38
(m, 1H) 2.79 (d, 2H)、4.63 (s, 2
H)、4.78 (s, 2H)、4.83 (s, 2H)、
7.05 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、
7.70 (dd, 1H)。

FDMS (m/Z): 423 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 2

[[4 - [[[トランス - 4 - (メチルアミノメチル-) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 1 (a) の化合物 516 mg (2 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヨウ化メチル 1 ml と、酸化銀 1.85 g とを加え、45℃で7時間攪拌した後、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、クロロホルムを加え、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状物質としてメチル トランス - 4 - (N - t - ブチルオキシカルボニル - N - メチル) アミノメチルシクロヘキサノカルボキシレート 114 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 ~ 1.03 (m, 2H)、1.40 ~ 1.50 (m, 12H)、1.75 (d, 2H)、2.01 (d, 2H)、2.25 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、3.06 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)。

b) 前記 a) の化合物 352 mg (1.23 mmol) をメタノール 6 ml に溶解し、1N水酸化ナトリウム 6 ml を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、クロロホルムおよび水を加え、

1 N 塩酸で酸性に調整し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状物質としてトランス-4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 300 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 ~ 1.03 (m, 2H)、1.40 ~ 1.48 (m, 12H)、1.77 (d, 2H)、2.04 (d, 2H)、2.27 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、3.06 (bs, 3H)。

c) 実施例 1 c) の方法に従って、前記 b) の化合物 135 mg (0.5 mmol) と実施例 1 b) の化合物 210 mg から ジメチル [[4-[[[トランス-4-[(N-メチル-N-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート 211 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (m, 2H)、1.45 ~ 1.52 (m, 12H)、1.78 (d, 2H)、1.98 (d, 2H)、2.19 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、3.07 (bs, 3H)、3.81 (s, 6H)、4.68 (d, 2H)、

4. 79 (s, 2H)、4. 82 (s, 2H)、
 6. 54 (bs, 1H)、6. 87 (d, 1H)、
 7. 51 (d, 1H)、7. 61 (dd, 1H)。

d) 実施例 1 d) の方法に従って、前記 c) の化合物 210 mg (0. 37 mmol) から [[4-
 [[[[トランス-4-[(N-メチル-N-tert-ブチル
 オキシカルボニル) アミノメチル] シクロヘキシル] カ
 ルボニルアミノ] アセチル]-o-フェニレン] ジオキ
 シ] ジ酢酸 123 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 02 (m, 2H)、
 1. 45 ~ 1. 65 (m, 12H)、1. 78 (m, 2
 H)、1. 97 (m, 2H)、2. 22 (m, 2H)、
 2. 84 (s, 2H)、3. 07 (bs, 3H)、
 4. 65 (s, 2H)、4. 74 (d, 2H)、
 4. 77 (d, 2H)、6. 91 (d, 1H)、
 7. 52 (d, 1H)、7. 63 (dd, 1H)。

e) 実施例 1 e) の方法に従って、前記 d) の化合物 100 mg (0. 2 mmol) から標記化合物 89
 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 12 (m, 2H)、
 1. 50 ~ 1. 70 (m, 3H)、1. 90 ~ 2. 00
 (m, 4H)、2. 33 (m, 1H)、2. 70 (s,
 3H)、2. 86 (d, 2H)、4. 63 (s, 2H)、
 4. 78 (s, 2H)、4. 83 (s, 2H)、

7. 03 (d, 1H)、7. 58 (d, 1H)、
7. 68 (dd, 1H)。

実施例 3

[[4-[[[トランス-4-(グアニジノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

実施例 1 の化合物 70 mg (0. 13 mmol) を濃アンモニア水 0. 1 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素硫酸塩 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、結晶を濾過した後、乾燥して標記化合物 39 mg (収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 05 ~ 1. 20 (m, 2H)、1. 42 ~ 1. 65 (m, 3H)、1. 88 ~ 2. 00 (m, 4H)、2. 35 ~ 2. 42 (m, 1H)、3. 08 (d, 2H)、4. 67 (s, 2H)、4. 71 (s, 2H)、4. 73 (s, 2H)、7. 02 (d, 1H)、7. 45 (s, 1H)、7. 73 (d, 1H)。

FDM S (m/z): 465 ($M^+ + 1$)。

実施例 4

2-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-5-(3,4-ジカルボキシメトキシ)フェニルオキサゾール

実施例 1 の化合物 150 mg (0.28 mmol) に濃硫酸 0.3 ml を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液に少量の水を加え、HP-20 で精製した後凍結乾燥して、無色粉末として標記化合物 33 mg (収率 29%) を得た。

F D M S (m/z) : 405 ($M^+ + 1$)。

実施例 5

[[4-[[[トランス-4-(アセチルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-
o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・二ナトリウム塩

a) 実施例 1 c) の化合物 550 mg (1 mmol) をジクロロメタン 5.5 ml に溶解し、アニソール 1.1 ml と、トリフルオロ酢酸 2 ml とを加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、よく乾燥してジメチル [[4-[[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩を定量的に得た。得られた油状物質は、精製せずに次の反応に用いた。

b) 前記 a) の化合物 205 mg (0.36 mmol) にピリジン 2 ml と、無水酢酸 1 ml とを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶として ジメチル [[4 - [[[トランス - 4 - (アセチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 92 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 ~ 1.10 (m, 2H)、1.47 ~ 1.55 (m, 3H)、1.86 (m, 2H)、1.97 ~ 2.03 (m, 5H)、3.13 (t, 2H)、3.81 (s, 6H)、4.68 (d, 2H)、4.79 (s, 2H)、4.81 (s, 2H)、5.51 (bs, 1H)、6.56 (bs, 1H)、6.87 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.62 (dd, 1H)。

c) 前記 b) の化合物 92 mg (0.19 mmol) をメタノール 2 ml に懸濁させ、1N水酸化ナトリウム 1 ml を加え、氷冷下 ~ 室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をHP-20で精製後、凍結乾燥して標記化合物 44 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.00 ~ 1.10 (m, 2H)、1.38 ~ 1.50 (m, 3H)、1.80 ~ 1.85 (m, 2H)、1.90 ~ 1.95 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、2.30 ~ 2.45 (m, 1H)、3.06 (d, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、6.97 (d, 1H)、

7. 41 (s, 1H)、7. 70 (d, 1H)。

実施例 6

[[4-[[[トランス-4-[(p-アミノベン
ゾイル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルア
ミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸
・二ナトリウム塩

a) 実施例 5 a) の化合物 470 mg (0. 83 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0. 23 ml と、4-シアノベンゾイルクロライド 138 mg とを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して ジメチル [[4-[[[トランス-4-[(p-シアノベンゾイル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート 300 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 05 ~ 1. 15 (m, 2H)、1. 50 ~ 1. 62 (m, 3H)、1. 88 ~ 2. 05 (m, 4H)、2. 15 ~ 2. 22 (m, 1H)、3. 34 ~ 3. 37 (m, 2H)、3. 81 (s, 6H)、4. 67 (d, 2H)、4. 78 (s, 2H)、4. 81 (s, 2H)、

6. 24 (b s, 1 H)、6. 55 (b s, 1 H)、
 6. 87 (d, 1 H)、7. 51 (s, 1 H)、
 7. 60 (d, 1 H)、7. 74 (d, 2 H)、
 7. 87 (d, 2 H)。

b) 前記 a) の化合物 350 mg (0. 6 mmol) をピリジン 15 ml、トリエチルアミン 1 ml に溶解し、氷冷下で硫化水素ガスを 30 分間吹き込んだ後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム液、次いで 1 M 硫酸水素カリウム液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、黄色泡状物質として ジメチル [[4-[[[トランス-4-[(p-チオカルバモイルベンゾイル) アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 288 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 05 ~ 1. 15 (m, 2 H)、1. 48 ~ 1. 70 (m, 3 H)、1. 86 ~ 2. 01 (m, 4 H)、2. 18 ~ 2. 25 (m, 1 H)、3. 34 (t, 2 H)、3. 81 (s, 6 H)、4. 66 (d, 2 H)、4. 79 (s, 2 H)、6. 54 (m, 1 H)、6. 64 (m, 1 H)、6. 87 (d, 1 H)、7. 52 (d, 1 H)、

7. 61 (dd, 1H)、7. 77 (d, 2H)、
7. 90 (d, 2H)。

c) 前記 b) の化合物 288 mg (0. 47 mmol) をアセトン 15 ml に溶解し、ヨウ化メチル 3 ml を加え、1 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶として ジメチル [[4-[[[トランス-4-[[p-(1-メチルチオ-1-イミノ)メチル]ベンゾイル]アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート 201 mg (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 09 ~ 1. 20 (m, 2H)、1. 50 ~ 1. 60 (m, 3H), 1. 92 ~ 2. 03 (m, 4H)、2. 45 (s, 3H)、3. 35 (t, 2H)、3. 81 (s, 6H)、4. 67 (d, 2H)、4. 79 (s, 2H)、4. 82 (s, 2H)、6. 35 (m, 1H)、6. 60 (m, 1H)、6. 87 (d, 1H)、7. 51 (s, 1H)、7. 61 (d, 1H)、7. 82 (m, 4H)。

d) 前記 c) の化合物 150 mg (0. 24 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 31 mg を加え、5. 5 時間還流した。析出した固

体を濾取し、ジメチル [[4-[[[トランス-4-
[(p-アミジノベンゾイル)アミノメチル]シクロヘ
キシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレ
ン]ジオキシ]ジアセテート 44 mg (収率 31%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 ~ 1.14
(m, 2H)、1.49 ~ 1.68 (m, 3H)、
1.91 ~ 2.01 (m, 4H)、2.20 ~ 2.38
(m, 1H)、3.32 (d, 2H)、3.82 (s,
6H)、4.66 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、
4.82 (s, 2H)、6.87 (d, 1H)、
7.52 (d, 1H)、7.63 (dd, 2H)、
7.75 (d, 2H)、7.91 (d, 2H)。

e) 前記 d) の化合物 40 mg (0.07 mmol)
をメタノール 2 ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 1
ml を加え、氷冷下 ~ 室温で 6 時間攪拌した。反応液を
減圧下で濃縮し、得られた残渣を HP-20 で精製した
後、凍結乾燥して標記化合物 22 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.10 ~ 1.20 (m,
2H)、1.47 ~ 1.52 (m, 2H)、1.69
(m, 1H)、1.92 ~ 2.00 (m, 4H)、
2.40 (m, 1H)、3.32 (d, 2H)、
4.64 (s, 2H)、4.68 (s, 2H)、
4.72 (s, 2H)、7.00 (d, 1H)、

7. 43 (s, 1H)、7. 72 (d, 1H)、
7. 88 ~ 7. 94 (m, 4H)。

実施例 7

[[4 - [[2 - [トランス - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 c) ~ e) の方法に従って、実施例 1 a) の化合物 130 mg、ジエチル [[4 - (2 - アミノエチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

220 mg から無色結晶として標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 00 ~ 1. 08 (m, 2H)、1. 42 ~ 1. 65 (m, 3H)、1. 80 ~ 1. 88 (m, 4H)、2. 07 ~ 2. 15 (m, 1H)、2. 71 (t, 2H)、2. 77 (d, 2H)、3. 31 (m, 2H)、3. 36 (t, 2H)、4. 68 (s, 2H)、4. 71 (s, 2H)、6. 78 (dd, 1H)、6. 85 (d, 1H)、6. 90 (d, 1H)。

実施例 8

[[4 - [[[[トランス - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル (N - メチル) アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.12 (m, 3H)、
 1.45 ~ 1.70 (m, 3H)、1.81 (d, 1H)、
 1.96 (t, 3H)、2.72, 2.78
 (2d, 2H)、2.94, 3.16 (2s, 3H)、
 4.77, 4.79 (2s, 2H)、4.82,
 5.01 (2s, 2H)、4.83, 4.84 (2s, 2H)、
 7.02, 7.04 (t, 1H)、7.56,
 7.60 (2d, 1H)、7.68, 7.72 (2dd, 1H)。

SIMS (m/z) : 437 ($\text{M}^+ + 1$)。

実施例 9

[[4 - [[N - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピオニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[N - [3 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

3 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオン酸 257 mg、ジ - t - ブチル
 [[4 - [(N - メチルアミノ) アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート塩酸塩 446 mg と、
 N - メチルモルホリン 101 mg と、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ

ウム ヘキサフルオロホスフェイト (BOP 試薬)
442 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンと、
をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、室温にて 3 時
間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水
で洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残液をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、n-ヘ
キサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物
285 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 ~ 1.15
(2 H, m)、1.38 ~ 1.54 (28 H, m)、
1.54 ~ 1.75 (4 H, m)、2.35 ~ 2.48
(2 H, m)、2.58 ~ 2.75 (2 H, m)、
3.08 (3 H, s)、3.98 ~ 4.29 (2 H,
m)、4.62 (2 H, s)、4.66 (2 H, s)、
4.77 (2 H, s)、6.82 (1 H, d, $J = 8$
Hz)、7.47 (1 H, s)、7.60 (1 H, d,
 $J = 8$ Hz)

SIMS (m/z) : 649 ($M^+ + 1$)。

b) 前記 a) の化合物 250 mg をトリフルオロ酢
酸 2 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。減圧下で
溶媒を留去した後エーテルを加え、析出する結晶をろ取
して、標記化合物 168 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.22 ~ 1.45 (2 H,
m)、1.48 ~ 1.68 (3 H, m)、1.77 ~

2. 02 (2 H, m)、2. 40 ~ 2. 60 (2 H, m)、2. 85 ~ 3. 02 (2 H, m)、2. 96、
3. 13 (3 H, s)、3. 29 ~ 3. 45 (2 H, m)、4. 82 ~ 5. 06 (6 H, m)、7. 02 ~ 7. 08 (1 H, m)、7. 45 ~ 7. 48 (1 H, m)、7. 66 ~ 7. 75 (1 H, m)

SIMS (m/z) : 437 ($M^+ + 1$)。

実施例 10

[[4 - [[N - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピオニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[N - [3 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

前記実施例 9 a) の合成方法に従い、3 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオン酸 423 mg と、ジ - t - ブチル [[4 - (アミノアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 650 mg と、N - メチルモルホリン 167 mg と、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (BOP 試薬) 730 mg と、触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンとをジメチルホルムアミド 10 ml に溶解

した後、同様に処理して、 n -ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より標記化合物 485 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 ~ 1.18 (2 H, m)、1.45 (9 H, s)、1.48 (9 H, s)、1.50 (9 H, s)、1.58 ~ 1.70 (5 H, m)、2.30 ~ 2.37 (2 H, m)、2.62 ~ 2.72 (2 H, m)、4.02 ~ 4.17 (2 H, m)、4.66 (2 H, s)、4.69 (4 H, s)、6.53 (1 H, br s)、6.83 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7.48 (1 H, s)、7.60 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)

FDM S (m/z) : 634 (M^+)。

b) 前記実施例 9 b) の合成方法に従い、前記 a) の化合物 480 mg をトリフルオロ酢酸 5 ml に溶解した後、同様に処理して標記化合物 380 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.32 ~ 1.44 (2 H, m)、1.53 ~ 1.67 (3 H, m)、1.88 ~ 1.98 (2 H, m)、2.34 ~ 2.45 (2 H, m)、2.90 ~ 3.02 (2 H, m)、3.34 ~ 3.47 (2 H, m)、4.65 (2 H, s)、4.84 (2 H, s)、4.88 (2 H, s)、7.04 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7.45 (1 H, s)、7.66 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)

SIMS (m/z) : 423 ($M^+ + 1$)。

実施例 1 1

[[4 - [[(ピペリジン - 4 - イル) アセチルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[(1 - t - ブチルオキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) アセチルアミノ] アセチル - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 5 (2 H, m) 、
 1. 4 5 (9 H, s) 、 1. 4 8 (9 H, s) 、
 1. 5 0 (9 H, s) 、 1. 7 0 (2 H, m) 、
 2. 0 0 (1 H, m) 、 2. 2 5 (2 H, m) 、
 2. 7 2 (2 H, m) 、 4. 0 9 (2 H, bs) 、
 4. 6 6 (2 H, s) 、 4. 6 9 (2 H, s) 、
 4. 7 0 (2 H, s) 、 6. 5 6 (1 H, bs) 、
 6. 8 3 (1 H, d) 、 7. 4 7 (1 H, d) 、
 7. 5 9 (1 H, dd)

FDMS (m/z) : 6 2 0 (M^+)

b) [[4 - [[(ピペリジン - 4 - イル) アセチルアミノ]] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 5 0 (2 H, m) 、
 1. 9 5 ~ 2. 1 5 (3 H, m) 、 2. 3 9 (2 H,

m)、3.05 (2H, m)、3.45 (2H, d)、
 4.70 (2H, s)、4.83 (2H, s)、
 4.86 (2H, s)、7.06 (1H, d)、
 7.48 (1H, s)、7.70 (1H, d)

実施例 12

[[4-[[[4-(ピペリジン-4-イル)ブチリ
 ル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]
 ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-t-ブチル [[4-[[[4-(1-t
 -ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)ブチ
 リル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]
 ジアセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (2H, m)、
 1.28 (2H, s)、1.45 (9H, s)、
 1.48 (9H, s)、1.50 (2H, s)、
 1.60~1.72 (5H, m)、2.30 (2H,
 m)、2.67 (2H, m)、4.07 (1H, bs)、
 4.66 (2H, s)、4.69 (2H, s)、
 4.70 (2H, s)、6.54 (1H, bs)、
 6.83 (1H, d)、7.58 (1H, d)、
 7.60 (1H, d)

FDMS (m/z): 649 (M⁺ + 1)

b) [[4-[[[4-(ピペリジン-4-イル)

ブチリル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.25 ~ 1.40 (4 H, m)、1.52 ~ 1.68 (3 H, m)、1.93 (2 H, d)、2.38 (2 H, m)、2.96 (2 H, t)、3.40 (2 H, d)、4.66 (2 H, s)、4.85 (2 H, s)、4.89 (2 H, s)、7.06 (1 H, d)、7.48 (1 H, d)、7.70 (1 H, dd)

実施例 13

[[4 - [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-*t*-ブチル [[4 - [[(5-*t*-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 ~ 1.58 (27 H, m)、2.87 (2 H, brs)、3.73 (2 H, brs)、4.49 (2 H, s)、4.67 (2 H, s)、4.70 (2 H, s)、4.84 (2 H,

d)、6.85 (1H, d)、7.08 (1H, b r s)、7.33 (1H, s)、7.50 (1H, d)、7.63 (1H, q)

b) [[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.08 (2H, m)、3.37~3.61 (2H, m)、4.24 (2H, s)、4.70 (2H, m)、4.79 (2H, s)、4.85 (2H, s)、7.02 (1H, d)、7.42 (1H, d)、7.60 (1H, s)、7.70 (1H, q)、8.82 (1H, b r s)、9.09 (1H, b r s)

実施例 14

[[4-[[[(ピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-t-ブチル [[4-[[[(1-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (27H,

m)、1.72 (2H, m)、1.87 (2H, d)、
 2.38 (1H, m)、2.77 (2H, m)、
 4.18 (2H, m)、4.66 (2H, s)、
 4.67 (2H, s)、4.69 (2H, s)、
 6.60 (1H, bs)、6.83 (1H, d)、
 7.47 (1H, d)、7.58 (1H, dd)
 F D M S (m/z) : 606 (M^+)

b) [[4-[[(ピペリジン-4-イル)カルボ
 ニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]
 ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.91 (2H, m)、
 2.15 (2H, m)、2.80 (1H, m)、
 3.14 (2H, m)、3.53 (2H, m)、
 4.70 (2H, s)、4.86 (2H, s)、
 4.90 (2H, s)、7.06 (1H, d)、
 7.48 (1H, s)、7.69 (1H, d)、
 F D M S (m/z) : 395 ($M^+ + 1$)

実施例 15

[[4-[2-[3-(ピペリジン-4-イル)プロ
 ピオニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]
 ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

下記の工程 b) を更に行った以外は、実施例 9 と同様
 にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル [[4-[2-[3-(1-t-ブ

チルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオニル] アミノエチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ-アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (2H, m)、1.28 (6H, m)、1.45 (9H, s)、1.56 ~ 1.70 (3H, m)、2.15 (2H, m)、2.60 ~ 2.78 (4H, m)、3.46 (2H, m)、4.07 (2H, bs)、4.25 (4H, m)、4.69 (2H, s)、4.71 (2H, s)、5.45 (1H, bs)、6.74 ~ 6.83 (3H, m)

b) [[4 - [2 - [3 - (1 - t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオニル] アミノエチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (2H, m)、1.44 (9H, s)、1.58 (3H, m)、2.15 (2H, m)、2.60 ~ 2.70 (4H, m)、3.42 (4H, m)、3.96 ~ 4.30 (4H, m)、4.67 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.68 ~ 6.80 (3H, m)

上記工程 a) で得た化合物 150 mg をエタノール中 1N 水酸化ナトリウム 1.3 ml で加水分解して、標記化合物 121 mg を得た。

c) [[4 - [2 - [3 - (ピペリジン-4-イル)

プロピオニル] アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 ~ 1.40 (3H, m)、1.49 (2H, m)、1.82 (2H, m)、2.17 (2H, m)、2.74 (2H, m)、2.88 (2H, m)、3.42 (2H, m)、4.69 (2H, s)、4.72 (2H, s)、6.83 ~ 6.90 (3H, m)

実施例 16

[[4 - [2 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 15 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル [[4 - [2 - [(5-t-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 ~ 1.30 (6H, m)、1.48 (9H, s)、2.79 ~ 2.82 (4H, m)、3.58 (2H, q)、3.70 (2H, m)、4.18 ~ 4.27 (4H, m)、4.42 (2H, s)、4.68 (4H, d)、

6. 75 ~ 6. 83 (3 H, m)、7. 17 (1 H, s)

b) [[4-[2-[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 73 (2 H, m)、3. 04 (2 H, brs)、3. 36 ~ 3. 39 (4 H, m)、4. 14 (2 H, brs)、4. 40 (2 H, brs)、4. 47 (2 H, brs)、6. 75 ~ 6. 83 (3 H, m)、7. 54 (1 H, s)、8. 59 (1 H, brs)

実施例 17

[[4-[[[(1-アミジノピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

実施例 14 の化合物 50 mg を濃アンモニア水に溶解し、メチルイソチオ尿素硫酸塩 16 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、室温でしばらく攪拌した後、減圧ろ過し、淡黄色粉末として標記化合物 24 mg (収率 55%) を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 1. 68 (2 H, m)、1. 96 (2 H, m)、2. 75 (1 H, m)、3. 19 (2 H, m)、3. 87 (2 H, m)、4. 61 (2 H, s)、4. 65 (2 H, s)、

4 . 6 8 (2 H , s) 、 6 . 9 5 (1 H , d) 、
7 . 3 7 (1 H , s) 、 7 . 6 7 (1 H , d) 、
F D M S (m / z) : 4 3 7 (M ⁺ + 1)

参考例 1

5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c]
ピリジン - 2 - カルボン酸 (7 . 6 g) を D M F (7 5
m l) に溶かし、ジ - t - ブチルジカーボネート
(9 . 6 m l) を加え、これにトリエチルアミン
(5 . 8 m l) を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、
反応液に水を加え、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで
抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した後、溶媒を留去した。残渣に n - ヘキサンと少量
のエーテルを加え、生じた結晶をろ過し、標記化合物を
9 . 3 6 g (8 0 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 9 (9 H , s) 、
2 . 9 0 (2 H , b r s) 、 3 . 7 4 (2 H , b r s) 、
4 . 5 1 (2 H , b r s) 、 7 . 5 6 (1 H , s)
 SIMS (m/z) : 2 8 4 ($\text{M}^+ + 1$)

参考例 2

5 - t - ブトキシカルボニル - 3 - メチル - 4 , 5 ,
6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン -
2 - カルボン酸

参考例 1 の化合物 (3 0 0 m g) を T H F (5 m l)
に溶かし、 -78°C に冷却した。これに n - ブチルリチ

ウム（１５％ヘキサン溶液、１．５ｍｌ）を加え、
 - ７８℃で１時間攪拌した。これにヨウ化メチル
 （０．１６ｍｌ）を加え、室温に戻しながら１．５時間
 攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、１Ｎ塩酸で
 酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタ
 ノール（２０：１）溶出部より、標記化合物を１５３ｍ
 ｇ（４９％）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ）、
 ２．４３（３Ｈ，ｓ）、２．８５（２Ｈ，ｂｒｓ）、
 ３．７２（２Ｈ，ｂｒｓ）、４．３８（２Ｈ，ｂｒｓ）
 SIMS (m/z): ２９８ ($M^+ + 1$)

参考例 3

５－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ベンジル－４，５，
６，７－テトラヒドロチエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－
２－カルボン酸

ヨウ化メチルに代えベンジルブロマイドを用いた以外
 は参考例２と同様の方法により、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４６（９Ｈ，ｓ）、
 ２．８４（２Ｈ，ｂｒｓ）、３．６６（２Ｈ，ｂｒｓ）、
 ４．２３（２Ｈ，ｂｒｓ）、４．３５（２Ｈ，ｓ）、
 ７．１５～７．２５（５Ｈ，ｍ）
 FDM S (m/z): ３７４ ($M^+ + 1$)

参考例 4

5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - c] ピリジン塩酸塩 (5 . 2 g) を D M F (6 0 m l) に溶かし、ジ - t - ブチル ジカーボネート (7 . 1 1 g) 、トリエチルアミン (6 . 5 8 g) 及び触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (3 0 0 m l) を加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、n - ヘキサン : 酢酸エチル (2 : 1) 溶出部より、5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - c] ピリジンを 4 . 6 7 g (8 8 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 8 (9 H , s) 、 2 . 7 0 (2 H , b r s) 、 3 . 6 8 (2 H , b r s) 、 4 . 6 2 (2 H , b r s) 、 6 . 7 9 (1 H , d , J = 5 \text{ Hz}) 、 7 . 1 3 (1 H , J = 5 \text{ Hz})

F D M S (m / z) : 2 3 9 (M^+)

b) 前記 a) の化合物 (3 5 8 m g) を T H F (5 m l) に溶かし、 -78°C に冷却し、n - ブチルリチウム (2 . 5 M ヘキサン溶液、0 . 9 6 m l) を加え、

20分間攪拌した。反応液に、二酸化炭素を30分間吹き込んだ後、 -78°C で水を加えた。室温に昇温し、酢酸エチル(500 ml)を加え、5 N水酸化ナトリウムで抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、濃塩酸でpHを4に調整した。酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記化合物335 mg (75%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、
2.72 (2H, brs)、3.68 (2H, brs)、
4.66 (2H, brs)、7.56 (1H, s)
FDMS (m/z): 283 (M^+)

参考例 5

5-t-ブトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-c]アゼピン-2-カルボン酸

参考例1と同様の方法によって合成した。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

参考例 6

6-t-ブトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2, 3-d]アゼピン-2-カルボン酸

参考例1と同様の方法によって合成した。

参考例 7

5 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ホルミル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン

a) 参考例 1 の化合物 (3 . 0 g) を T H F (2 0 m l) に溶かし、ボラン - メチルスルフィドコンプレックス (1 . 1 m l) を加え、室温にて 1 6 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : n - ヘキサン (1 : 3) 溶出部より、5 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジンを 1 . 8 5 g (6 4 . 9 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 8 (9 H , s) 、 1 . 8 2 (1 H , t , $J = 6 . 1 \text{ Hz}$) 、 2 . 8 1 (2 H , b r s) 、 3 . 7 1 (2 H , b r s) 、 4 . 4 3 (2 H , b r s) 、 4 . 7 5 (2 H , d , $J = 6 . 1 \text{ Hz}$) 、 6 . 7 0 (1 H , s)

b) 上記 a) の化合物 (1 . 2 g) をジクロルメタン (2 0 m l) に溶かし、ピリジニウム クロクロレート (1 . 1 g) を加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液をフロリジルを用いてろ過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチル : n - ヘキサン (1 : 3) 溶出部より標記化合物を 1 . 0 7 g (8 9 . 8 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、
 2.92 (2H, brs)、3.74 (2H, brs)、
 4.53 (2H, s)、7.48 (1H, s)、
 9.83 (1H, s)

参考例 8

2-アミノアセチル-5-t-ブトキシカルボニル-
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピ
 リジン

a) 参考例 7 の化合物 (255 mg) を THF
 (10 ml) に溶かし、 -78°C に冷却し、メチルマグ
 ネシウムブロマイド (1.02 M THF 溶液、1.0
 ml) を加えた。 -78°C で 30 分、 -40°C で 10 分
 間反応を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した
 後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:4) に
 て精製し、5-t-ブトキシカルボニル-2-(1-ヒ
 ドロキシ) エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [3,
 2-c] ピリジンを 203 mg (75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、
 1.57 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、1.98 (1
 H, brs)、2.80 (2H, brs)、3.71
 (2H, brs)、4.43 (2H, s)、5.04
 (1H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、6.67 (1H, s)

F D M S (m / z) : 2 8 3 (M ⁺)

b) 上記 a) の化合物 (8 4 7 m g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶かし、モレキュラーシーブス 4 A (3 g) を加えた後、氷冷下にピリジニウム クロクロメート (9 6 6 m g) を加え、4 0 分間攪拌した。フロリジルを用い反応液をろ過し、濾液を濃縮して 2 - アセチル - 5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジンを 7 7 2 m g (9 2 %) 得た。

¹H - N M R (C D C l ₃) δ : 1 . 4 9 (9 H , s) 、
2 . 5 1 (3 H , s) 、 2 . 8 8 (2 H , b r s) 、
3 . 7 3 (2 H , b r s) 、 4 . 5 0 (2 H , s) 、
7 . 3 9 (1 H , s)

c) 上記 b) の化合物 (3 4 2 m g) をジクロロメタン (6 m l) に溶かし、トリエチルアミン (0 . 4 2 m l) を加え、- 3 5 °C に冷却した。これにトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (0 . 3 1 m l) を加え、2 5 分間攪拌した。次に N - ブロモサクシンイミド (2 2 . 7 m g) を加え、- 3 5 °C で更に 1 0 分間攪拌した。エーテルで希釈後、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を D M F (1 2 m l) に溶かし、アジ化ナトリウム (8 7 m g) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水

で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：10）にて精製し、2-アジドアセチル-5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンを188mg（48%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、2.90 (2H, br s)、3.73 (2H, br s)、4.39 (2H, s)、4.51 (2H, s)、7.39 (1H, s)

F D M S (m/z) : 322 (M^+)

d) 上記c)の化合物(188mg)をエタノール(10ml)に溶かし、1N塩酸(0.7ml)と10%パラジウム-炭素(62mg)を加え、常温、常圧下に70分間接触還元を行った。セライトを用い触媒を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.49 (9H, s)、2.98 (2H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$)、3.76 (2H, br s)、4.58 (2H, br s)、4.60 (2H, s)、7.75 (1H, s)

参考例 9

ジ-t-ブチル [[4-(アミノアセチル)-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) プロモ酢酸 t-ブチル (41.4 ml) と炭酸

カリウム (39 g) をアセトン (500 ml) に懸濁し、これに 4-クロロアセチルカテコール (25 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、ジ-tert-ブチル [[4-(クロロアセチル)-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートとジ-tert-ブチル [[4-(ブromoアセチル)-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートの混合物 29.1 g を得た。

この混合物 (15.25 g) を DMF (300 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (2.4 g) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、ジ-tert-ブチル [[4-(アジドアセチル)-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 11.2 g (38%) 得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、4.49 (2H, s)、4.66 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.82 (1H, d, J = 9.2 Hz)、7.26 ~ 7.49 (2H, m) EIMS (m/z) : 421 (M⁺)

b) 上記 a) の化合物 (10 g) をメタノール

(200 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (30 ml) と 10 % パラジウム-炭素 (500 mg) を加え、室温、常圧下で 4 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮し、水に溶かし、凍結乾燥を行い、標記化合物を塩酸塩として 10.2 g (99.6 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.47 (18 H, s)、
4.63 (2 H, s)、4.85 (2 H, s)、
4.87 (2 H, s)、7.07 (2 H, d, $J =$
9.2 Hz)、7.53 ~ 7.72 (2 H, m)

参考例 10

3, 4 - (ジ-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ)

安息香酸

a) 3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸 (1.13 g) をベンゼン (50 ml) に溶かし、ベンジルアルコール (3.8 ml) と p-トルエンスルホン酸 (139 mg) とを加え、モレキュラーシーブス 4 A 存在下に 2 日間加熱還流した。更にベンジルアルコール (1.5 ml) を加え、一晚加熱還流した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1 N 水酸化ナトリウムで抽出し、水層を塩酸酸性として酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて精製し、3,4-ジヒドロキシ安息香酸ベンジルを95.3 mg（53%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.26 (2H, s)、6.81 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.36～7.60 (7H, m)、9.38 (1H, s)、9.81 (1H, s)

EIMS (m/z): 378 (M^+)

b) 上記a)の化合物(860 mg)をDMF(12 ml)に溶かし、氷冷下炭酸カリウム(1.02 g)とプロモ酢酸t-ブチル(1.14 ml)とを加え、室温下2.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1.10）にて精製し、3,4-(ジ-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)安息香酸ベンジルを1.56 g(94%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s)、1.47 (9H, s)、4.63 (2H, s)、4.65 (2H, s)、6.80 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.30～7.45 (5H, m)、7.52 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)、7.71 (1H, dd, $J=2.3, 8.4\text{ Hz}$)

EIMS (m/z): 472 (M^+)

c) 上記 b) の化合物 (562 mg) をエタノール (20 ml) に溶かし、10% パラジウム-炭素 (119 mg) を加え、室温、常圧下 40 分間接触還元を行った。セライトを用いて触媒を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物を 472 mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、
1.49 (9H, s)、4.65 (2H, s)、
4.68 (2H, s)、6.83 (1H, d, $J =$
8.6 Hz)、7.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)、
7.74 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz)

EMS (m/z): 382 (M^+)

参考例 11

ジ-*t*-ブチル [[4-(*N*-メチルアミノ)アセチル-*o*-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) アドレナロン塩酸塩 (21.8 g) を DMF (200 ml) に溶かし、これに氷冷下クロロギ酸ベンジル (20 ml) とピリジン (22 ml) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。更に氷冷下クロロギ酸ベンジル (10 ml) とピリジン (11 ml) とを加え、室温で 2 日間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (200 ml) に溶かし、氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム (300 ml) と 5 N 水酸化ナトリウム (20 ml) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノールを留去し、残留物をエーテルで洗浄した後、水を加え、氷冷下 5 N

塩酸で pH を 2.5 とした。生じた沈澱を濾取し、水、エーテルで洗浄した後、乾燥して、N-ベンジルオキシカルボニルアドレナロンを 17.9 g (56.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.90 and 3.96 (3H, s が 2 組)、4.65 and 4.69 (2H, s が 2 組)、5.02 and 5.10, s が 2 組)、6.81 (1H, br s)、7.16 ~ 7.45 (7H, m)

EIMS (m/z): 315 (M^+)

b) 上記 a) の化合物 (1.23 g) を DMF (15 ml) に溶かし、プロモ酢酸 t-ブチル (1.3 ml) と炭酸カリウム (2.2 g) とを加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製して、ジ-tert-ブチル [[4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)アセチル-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 2.08 g (98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s)、1.48 (9H, s)、3.00 and 3.01 (3H, s が 2 組)、4.64 (2H, s)、4.68 (2H, s)、5.10 and 5.18 (2H, s が 2 組)、

6. 7 8 a n d 6. 8 1 (1 H, d が 2 組, $J = 8. 6$ H z)、7. 2 3 ~ 7. 4 1 (5 H, m)、7. 4 4 - a n d 7. 4 8 (1 H, d が 2 組, $J = 1. 9$ H z)、7. 4 9 a n d 7. 5 7 (1 H, d d が 2 組, $J = 1. 9, 8. 6$ H z)

c) 上記 b) の化合物 (4 g) をメタノール (5 0 m l) に溶かし、1 N 塩酸 (7. 5 m l) と 5 % パラジウム - 炭素 (4 0 0 m g) を加え、常温、常圧下 3 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥し、標記化合物を塩酸塩として 3. 3 g (1 0 0 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 4 9 (1 8 H)、2. 8 0 (3 H, s)、4. 6 5 (2, m)、4. 7 5 (2 H, s)、4. 8 6 (2 H, s)、7. 0 4 (1 H, d, $J = 8. 5$ H z)、7. 5 8 (1 H, d, $J = 2. 1$ H z)、7. 6 9 (1 H, d d, $J = 2. 1, 8. 5$ H z)

参考例 1 2

ジフェニルメチル 3 - (4 - アミノアセチル) フェニルプロピオネート

a) 3 - (4 - クロロアセチル) フェニルプロピオン酸 (3 g) をメタノールに溶かし、ジフェニルジアゾメタン (2. 5 7 g) を加え、1 6 時間室温で攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）にて精製し、ジフェニルメチル 3-（4-クロロアセチル）フェニルプロピオネートを4 g（76.9%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.77 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$)、3.04 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$)、4.65 (2H, s)、6.87 (1H, s)、7.24～7.35 (12H, m)、7.81 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)

b) 上記a)の化合物（3.55 g）をDMF（10 ml）に溶かし、アジ化ナトリウム（1.17 g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）にて精製し、ジフェニルメチル 3-（4-アジドアセチル）フェニルプロピオネートを3.3 g（83.9%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、3.05 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、4.51 (2H, s)、6.87 (1H, s)、7.25～7.31 (12H, m)、7.77 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)

c) 上記b)の化合物（1 g）をメタノール（20 ml）に溶かし、1 N塩酸（3 ml）と10%パラジウム-炭素（50 mg）を加え、室温、常圧下3時間接触

還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水に溶かし凍結乾燥を行って、標記化合物を塩酸塩として、1 g (97.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.84 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、3.06 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、4.53 (2H, s)、6.80 (1H, s)、7.24 ~ 7.31 (10H, m)、7.38 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.88 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)

参考例 13

2 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシ) エチル - 5 - (t - ブトキシカルボニルメチル) オキシピリジン

a) 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン (5.0 g) の DMF (10 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (60% 純度、1.6 g) の DMF (10 ml) 懸濁液に氷冷下滴下した。10 分後に室温に昇温し、15 分間攪拌した。これに、プロモ酢酸 t - ブチル (6 ml) を氷冷下加え、氷冷下で 10 分間、室温で 45 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム → クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、5 - (t - ブトキシカルボニルメチル) オキシ - 2 - ヒドロキシメチルピリジンを

8. 16 g (85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.35~3.45 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 2, 8, 8.5 \text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)
EIMS (m/z): 239 (M^+)

b) 上記 a) の化合物 (10.5 g) をジクロロメタン (250 ml) に溶かし、氷冷下に二酸化マンガン (19 g) を加えた。室温下で攪拌を5時間行い、その間1~1.5時間毎に10gの二酸化マンガンを加えた。セライトを用いて反応液をろ過し、濾液を濃縮して、5-(t -ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ホルミルピリジンを8.95 g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 4.66 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 2.7, 8.6 \text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 10.0 (1H, s)
EIMS (m/z): 237 (M^+)

c) 上記 b) の化合物 (6.2 g) を THF (200 ml) に溶かし、 -40°C に冷却し、メチルマグネシウムブロマイド (1.02 M THF 溶液、27 ml) を滴下した。30分後に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）にて精製し、5-（t-ブトキシカルボニルメチル）オキシ-2-（1-ヒドロキシ）エチルピリジンを5.2 g（79%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$)、1.50 (9H, s)、3.91 (1H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$)、4.56 (2H, s)、4.86 (1H, dq, $J = 4.6, 6.5 \text{ Hz}$)、7.22 ~ 7.23 (2H, m)、8.22 (1H, t, $J = 1.5 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z) : 253 (M^+)

d) 上記c)の化合物（3.31 g）を上記b)と同様に処理し、2-アセチル-5-（t-ブトキシカルボニルメチル）オキシピリジンを3.33 g（100%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、2.68 (3H, s)、4.63 (2H, s)、7.23 (1H, dd, $J = 3.1, 8.6 \text{ Hz}$)、8.04 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.34 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z) : 251 (M^+)

e) 上記d)の化合物（468 mg）をジクロロエ

タン (10 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.65 ml) を加え、氷冷下にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.4 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をエーテル抽出した。エーテルを留去し、残留物を THF (10 ml) に溶かし、氷冷下 N-ブロモサクシンイミド (353 mg) を加え、30 分間攪拌した。エーテルで希釈した後、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物にヘキサンを加え、結晶を濾取し、2-ブロモアセチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル) オキシピリジン を 451 mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、4.56 (2H, s)、4.64 (2H, s)、4.81 (2H, s)、7.25 (1H, dd, $J = 2.8, 8.6 \text{ Hz}$)、8.10 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.34 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)
EIMS (m/z): 329, 331 (M^+)

f) 上記 e) の化合物 (427 mg) の DMF (10 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (95 mg) を加え、1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 30:1) にて精製

し、2-アジドアセチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシピリジンを297 mg (79%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、
4.64 (2H, s)、4.81 (2H, s)、
7.26 (1H, dd, $J = 2.8, 8.6 \text{ Hz}$)、
8.08 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.31 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

SIMS (m/z): 293 ($M^+ + 1$)

g) 上記 f) の化合物 (16 mg) をエタノール (4 ml) に溶かし、1N 塩酸 (0.52 ml) と10%パラジウム-炭素 (22 mg) とを加え、室温、常圧下で1時間接触還元を行った。セライトを用いて反応液をろ過し、濾液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として72 mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.52 (9H, s)、
3.31 (1H, dd, $J = 9.0, 13.1 \text{ Hz}$)、
3.55 (1H, dd, $J = 3.3, 13.1 \text{ Hz}$)、
4.94 (2H, s)、5.40 (1H, dd, $J = 3.3, 9.0 \text{ Hz}$)、7.97 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、8.11 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

SIMS (m/z): 269 ($M^+ + 1$)

参考例 1 4エチル 4 - (2 - アミノエチル) フェノキシアセテ-
ート

a) チラミン (5 g) を D M F (5 0 m l) に溶かし、トリエチルアミン (5 m l) とジ- t - ブチル ジカーボネート (8 . 4 m l) とを加え、氷冷下 ~ 室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 3 0 : 1) にて精製し、N - t - ブトキシカルボニルチラミンを 8 . 5 g (9 9 %) 得た。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 4 (9 H , s) 、
2 . 7 0 (2 H , b r s) 、 3 . 3 2 (2 H , b r s) 、
6 . 7 9 (2 H , d , J = 8 , 5 \text{ Hz}) 、 7 . 0 0 (2
H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz})

F D M S (m / z) : 2 3 7 (M^+)

b) 上記 a) の化合物 (2 g) を D M F (2 0 m l) に溶かし、プロモ酢酸エチル (0 . 9 8 m l) と炭酸カリウム (1 . 4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) にて精製し、エチル [4 - (2 - t - ブ

トキシカルボニルアミノ) エチル] フェノキシアセテートを 2.5 g (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、1.43 (9H, s)、2.73 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、3.33 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、4.28 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、6.85 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.11 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z): 323 (M^+)

c) 上記 b) の化合物 (2 g) をアニソール (3.3 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残留物を n-ヘキサンで洗浄した後、水に溶解し、凍結乾燥を行って、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、2.69 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、2.93 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、4.28 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、4.60 (2H, s)、6.85 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.11 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

参考例 15

t-ブチル 4-(アミノアセチル) フェノキシアセテート

a) p-アセチルフェノール (10 g) を DMF (50 ml) に溶かし、炭酸カリウム (12.2 g) と、
ブロモ酢酸 t-ブチル (16.2 ml) とを加え、室温
で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸
エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
した後、溶媒を留去した。得られた結晶を n-ヘキサン
で洗浄して、t-ブチル 4-アセチルフェノキシアセ
テートを 17.7 g (96%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、
2.56 (3H, s)、4.58 (2H, s)、
6.93 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)、7.94 (2
H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z): 250 (M^+)

b) 上記 a) の化合物 (500 mg) を 1, 2-ジ
クロロエタン (5 ml) に溶かし、トリエチルアミン
(0.68 ml) を加え、更に氷冷下トリメチルシリル
トリフルオロメタンスルホネート (0.44 ml) を
加えた。室温で1時間攪拌し、トリメチルシリル トリ
フルオロメタンスルホネート (0.1 ml) を追加し、
更に30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテ
ルでデカンテーションして抽出した。エーテルを留去し、
得られた残渣を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下に N
-ブロモサクシンイミド (374 mg) を加え、室温で
1.5時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水、

飽和重曹水、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、*t*-ブチル 4-ブロモアセチルフェノキシアセテートを 650 mg (95%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、4.40 (2H, s)、4.60 (2H, s)、6.95 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、7.97 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)

EMS (m/z): 330 (M^+)

c) 上記 b) の化合物 (660 mg) を DMF (6 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (156 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、*t*-ブチル 4-アジドアセチルフェノキシアセテートを 537 mg (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、4.51 (2H, s)、4.59 (2H, s)、6.95 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)、7.89 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)

d) 上記 c) の化合物 (537 mg) をエタノール (8 ml) に溶かし、1N 塩酸 (2.2 ml) と 10% パラジウム-炭素 (50 mg) とを加え、室温、常圧下で 1.5 時間接触還元を行った。反応液をセライトを用

いてろ過後、濾液を濃縮した。残留物を水にとかし、エーテルで洗浄し、凍結乾燥を行って標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 (9H, s)、
4.52 (2H, s)、4.72 (2H, s)、
7.05 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$)、8.01 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$)

F D M S (m/z) : 265 (M^+)

参考例 16

ジー t - ブチル [[5 - (アミノアセチル) - m - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 15 と同様の方法により、3' , 5' - ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.51 (18H, s)、
4.56 (2H, s)、4.59 (2H, s)、
4.68 (2H, s)、6.62 (1H, s)、
6.84 (2H, s)

E I M S (m/z) : 395 (M^+)

参考例 17

t - ブチル 3 - (アミノアセチル) フェノキシアセテート

参考例 15 と同様の方法により、m - アセチルフェノールから合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.49 (9H, s)、

4. 57 (2 H, s)、4. 68 (2 H, s)、
 7. 27 (1 H, m)、7. 48 ~ 7. 54 (2 H, m)、
 7. 65 (1 H, m)

参考例 18

ジ- t - ブチル [[4 - (アミノアセチル) - m -
 フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 15 と同様の方法により、2', 4' - ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 57 (9 H, s)、
 1. 59 (9 H, s)、4. 63 (2 H, s)、
 4. 78 (2 H, s)、4. 88 (2 H, s)、
 6. 69 (1 H, s)、6. 75 (1 H, d, $J =$
 8. 8 Hz)、8. 08 (1 H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$)

参考例 19

t - ブチル [4 - (アミノアセチル) - 2 - メトキシ]
 フェノキシアセテート

a) 4 - クロロアセチルカテコール (25 g) を
 DMF (200 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム
 (10. 5 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液
 を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体を n - ヘ
 キサン : エーテル (5 : 1) の溶液で洗浄し、4 - アジ
 ドアセチルカテコールを 23. 2 g (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4. 59 (2 H, s)、

6. 84 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz)、7. 39 (2 H, m)

E I M S (m/z) : 193 (M^+)

b) 上記 a) で得られた化合物 (1 g) をアセトン (10 ml) に溶かし、ブromo酢酸 t-ブチル (0. 76 ml) と炭酸カリウム (716 mg) とを加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、t-ブチル 4-アジドアセチル-3-ヒドロキシフェノキシアセテートを 318 mg (20%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9 H, s)、4. 49 (2 H, s)、4. 61 (2 H, s)、6. 89 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz)、7. 45 (1 H, dd, $J = 2.1, 8.2$ Hz)、7. 49 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz)

c) 上記 b) の化合物 (500 mg) をアセトン (5 ml) に溶かし、炭酸カリウム (340 mg) とヨウ化メチル (0. 5 ml) を加え、室温で 1 時間、更にヨウ化メチル (0. 5 ml) を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム :

酢酸エチル = 50 : 1) にて精製し t-ブチル 4-アジドアセチル-3-メトキシフェノキシアセテートを 400 mg (76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s)、
3.95 (3H, s)、4.51 (2H, s)、
4.67 (2H, s)、6.77 (1H, d, $J =$
8.5 Hz)、7.42 (1H, dd, $J = 2.0,$
8.5 Hz)、7.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
EIMS (m/z) : 321 (M^+)

d) 参考例 15 d) の方法に従い、標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 (9H, s)、
3.93 (3H, s)、4.54 (2H, s)、
4.74 (2H, s)、6.97 (1H, d, $J =$
8.6 Hz)、7.60 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)、
7.64 (1H, dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz)
EIMS (m/z) : 295 (M^+)

参考例 20

ジエチル [[4-(2-アミノエチル)-オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 14 と同様の方法により、トリフルオロ酢酸塩として標記化合物を得た。。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, m)、
2.90 (2H, m)、3.21 (2H, m)、

4. 2 5 (4 H , m) 、 4. 6 3 (2 H , s) 、
 4. 6 4 (2 H , s) 、 6. 7 9 (3 H , m) 、
 7. 9 5 (2 H , b r s)

参考例 2 1

ジエチル [[4 - (アミノアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) 参考例 1 9 a) で得られた化合物 (1 3 g) のアセトン (1 0 0 m l) 溶液を、プロモ酢酸エチル (1 5. 7 m l) 及び炭酸カリウム (1 9. 5 g) のアセトン (1 0 0 m l) 溶液に加え、室温で 1 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥して、ジエチル [[4 - (アジドアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 1 1. 1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3 H , t , $J = 7 \text{ Hz}$) 、 1. 3 1 (3 H , t , $J = 7 \text{ Hz}$) 、 4. 2 7 (2 H , d , $J = 7 \text{ Hz}$) 、 4. 2 8 (2 H , q , $J = 7 \text{ Hz}$) 、 4. 4 9 (2 H , s) 、 4. 7 7 (2 H , s) 、 4. 8 0 (2 H , s) 、 6. 8 6 (1 H , d , $J = 8 \text{ Hz}$) 、 7. 4 9 (1 H , d , $J = 8 \text{ Hz}$) 、 7. 5 1 (1 H , s)

b) 前記 a) の化合物 (1 g) をエタノール (4 5 m l) に溶かし、1 N 塩酸 (4. 9 m l) と 5 % パラジウム - 炭素 (9 0 m l) とを加え、室温、常圧下に接触還

元を1時間行った。セライトを用いて触媒をろ去し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄後、乾燥して標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.31 (6H, t, $J = 7\text{ Hz}$)、4.27 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$)、4.28 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$)、4.47 (2H, br s)、4.79 (2H, s)、4.82 (2H, s)、6.90 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$)、7.55 (1H, s)、7.63 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$)

実施例 18

[[4 - [[[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例1の化合物 (3.0 g) をDMF (20 ml) に溶かし、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (7.0 g) とN-メチルモルホリン

(2.3 ml) とを加え、室温にて1時間攪拌した。次に、参考例9の化合物 (4.6 g) を加え、1晩室温にて攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにて精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン（1：1）溶出部より、ジ-*t*-ブチル [[4-[[[(5-*t*-ブチルオキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-*o*-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート（3.56 g, 50.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48~1.58 (27 H)、2.87 (2 H, *b r s*)、3.73 (2 H, *b r s*)、4.49 (2 H, *s*)、4.67 (2 H, *s*)、4.70 (2 H, *s*)、4.84 (2 H, *d*, $J = 4.1 \text{ Hz}$)、6.85 (1 H, *d*, 8.7 Hz)、7.08 (1 H, *b r s*)、7.33 (1 H, *s*)、7.50 (1 H, *d*, $J = 1.9 \text{ Hz}$)、7.63 (1 H, *dd*, $J = 1.9, 8.3 \text{ Hz}$)

b) 上記化合物（3.56 g）にアニソール（5 ml）とトリフルオロ酢酸（20 ml）とを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標記化合物（2.95 g, 97.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_5$) δ : 3.08 (2 H, *m*)、3.37~3.61 (2 H, *m*)、4.24 (2 H, *s*)、4.70 (2 H, *m*)、4.79 (2 H, *s*)、4.85 (2 H, *s*)、7.02 (1 H, *d*, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.42 (1 H, *d*, $J = 1.8 \text{ Hz}$)、7.

6.0 (1 H, s)、7.70 (1 H, dd, $J = 1.8$, 8.8 Hz)、8.82 (1 H, brs)、9.09 (1 H, brs)

実施例 18 と同様の方法で実施例 19 ~ 38 の化合物を合成した。

実施例 19

[[4 - [[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] - N-メチルアミノ]アセチル] - o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 11 の化合物より合成した。

a) ジ-*t*-ブチル [[4 - [[[(5-*t*-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] - N-メチルアミノ]アセチル] - o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (27 H)、2.83 (2 H, brs)、3.31 (3 H, brs)、3.71 (2 H, brs)、4.46 (2 H, brs)、4.68 (2 H, s)、4.82 (2 H, brs)、4.90 (2 H, s)、6.82 ~ 7.50 (4 H, m)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.07 (2 H, brs)、3.33 (3 H, brs)、3.45 (2 H,

b r s)、4. 2 2 (2 H, b r s)、4. 7 8 (2 H, s)、4. 8 5 (2 H, s)、4. 9 5 (2 H, b r s)、7. 0 1 ~ 7. 6 6 (4 H, m)

実施例 20

3 - [4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] フェニル] プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 12 の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3 - [4 - [[(5 - t - ブチルオキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] フェニル] プロピオネート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 50 (9 H, s)、2. 79 (2 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、2. 88 (2 H, s)、3. 06 (2 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、3. 74 (2 H, b r s)、4. 51 (2 H, b r s)、4. 87 (2 H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$)、6. 87 (1 H, s)、7. 03 (1 H, b r s)、7. 28 ~ 7. 34 (10 H, m)、7. 87 (1 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

F D M S (m/z): 638 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.65 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$)、3.00 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$)、3.20 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$)、3.57 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$)、4.32 (2H, s)、4.87 (2H, s)、7.41 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)、7.97 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)

F D M S (m/z) : 372 (M^+)

実施例 2 1

2 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] エチル] ピリジン - 5 - イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 13 の化合物より合成した。

a) t - ブチル 2 - [2 - [(5 - t - ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] ピリジン - 5 - イルオキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、2.84 (2H, brs)、3.57 (1H, m)、3.60 (1H, ddd, $J = 2.8, 6.4, 13.8\text{ Hz}$)、3.71 (2H, brs)、4.46 (2H, s)、4.56 (2H, s)、4.60 ~ 4.80 (1H, brs)、4.90 (1H

d d, $J = 2.8, 6.4 \text{ Hz}$)、 6.51 (1 H, b r t)、 7.18 (1 H, s)、 7.23 (1 H, d d, $J = 2.8, 8.3 \text{ Hz}$)、 7.37 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、 8.24 (1 H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

E I M S (m/z) : 533 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3.20 (2 H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$)、 3.59 (2 H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$)、 3.82 (1 H, A B b q, $J = 5.1, 1.14, 4 \text{ Hz}$)、 4.32 (2 H, s)、 4.97 (2 H, s)、 5.34 (1 H, t, $J = 5.1 \text{ Hz}$)、 7.42 (1 H, s)、 8.01 (1 H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、 8.16 (1 H, d d, $J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$)、 8.44 (1 H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

S I M S (m/z) : 378 ($M^+ + 1$)

実施例 2 2

4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 1.5 の化合物より合成した。

a) t - ブチル 4 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] フェノキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、2.87 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.50 (2H, s)、4.61 (2H, s)、4.85 (2H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$)、6.98 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.05 (1H, brs)、7.33 (1H, s)、8.00 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)
 EIMS (m/z) : 530 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.21 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$)、3.57 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$)、4.32 (2H, s)、4.78 (2H, s)、4.81 (2H, s)、7.06 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$)、7.5 (1H, s)、8.03 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$)

FDM S (m/z) : 375 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 23

[[5-[[[[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-m-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 16 の化合物より合成した。

a) ジー t - ブチル [[5-[[[[5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミ

ノ] アセチル] - m - フェニレン] ジオキシ] ジアセテ
ート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)
、 1.51 (18H)、 2.87 (2H, brs)、 3.
74 (2H, brs)、 4.50 (2H, brs)、 4.
55 (4H, s)、 4.84 (2H, d, $J = 4.4$ Hz)
、 6.76 (1H, t, $J = 2.2$ Hz)、 6.9
4 (1H, brs)、 7.14 (1H, d, $J = 2.2$
Hz)、 7.33 (1H, s)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.20 (2H, t,
 $J = 6.4$ Hz)、 3.57 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)
、 4.32 (2H, s)、 4.74 (4H, s)、
4.80 (2H, s)、 6.84 (1H, t, $J = 2.2$
Hz)、 7.2 (2H, d, $J = 2.2$ Hz)、 7.
54 (1H, s)

FDMS (m/z) : 449 ($M^+ + 1$)

実施例 24

3 - [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3,
2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセ
チル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 17 の化合物より合成した。

a) t-ブチル 3 - [[(5-t-ブトキシカルボ
ニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-

c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]
フェノキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、
1.51 (9H, s)、2.88 (2H, s)、3.74 (2H, s)、
4.50 (2H, s)、4.59 (2H, s)、4.89 (2H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$)、
6.99 (1H, brs)、7.20 (1H, dd, $J = 2.6, 8.1 \text{ Hz}$)、
7.44 (1H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、7.50 (1H, m)、
7.63 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.22 (2H, brs)、
3.58 (2H, brs)、4.32 (2H, brs)、4.75 (2H, s)、
4.84 (2H, s)、7.25 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、
7.48 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、7.56 (2H, m)、
7.68 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

$\text{FDM S (m/z)} : 375 (\text{M}^+ + 1)$

実施例 25

[[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエ
ノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ア
ミノ]アセチル]-m-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸
・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 18 の化合物より合成した。

a) ジー t - ブチル [[4 - [[[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - m - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、1.50 (9H, s)、2.85 (2H, brs)、3.72 (2H, brs)、4.48 (2H, brs)、4.55 (2H, s)、4.67 (2H, s)、4.87 (2H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$)、6.40 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$)、6.52 (1H, dd, $J = 2.1, 8.9 \text{ Hz}$)、7.30 (1H, s)、7.99 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.19 (2H, brs)、3.57 (2H, brs)、4.31 (2H, brs)、4.76 (2H, s)、4.83 (2H, s)、6.64 (2H, m)、7.52 (1H, s)、7.88 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

FDM S (m/z): 449 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 26

4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - メトキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢

酸 塩

参考例 1 および 19 の化合物より合成した。

a) t-ブチル - [[(5-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル] - 3-メトキシフェノキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、1.50 (9H, s)、2.89 (2H, brs)、3.74 (2H, brs)、3.97 (3H, s)、4.50 (2H, brs)、4.68 (2H, s)、4.86 (2H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$)、6.81 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)、7.04 (1H, brs)、7.34 (1H, s)、7.56 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$)、7.61 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3 \text{ Hz}$)

FDMS (m/z) : 560 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.20 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、3.57 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、3.92 (3H, s)、4.31 (2H, brs)、4.80 (2H, s)、4.82 (2H, s)、6.99 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.54 (1H, s)、7.60 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$)、7.68 (1H, dd, $J = 1.8, 8.5 \text{ Hz}$)

FDMS (m/z) : 405 ($M^+ + 1$)

実施例 2 7

[[4 - [[[(3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テト -
ラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カ
ルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオ
キシ] ジ酢酸 ・ トリフルオロ酢酸塩

参考例 2 および 9 の化合物より合成した。

a) ジー t - ブチル [[4 - [[[(5 - t - ブト
キシカルボニル - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
ヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カル
ボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ
シ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 4 8 (9 H , s)
、 1. 5 0 (9 H , s) 、 2. 4 2 (3 H , s) 、 2.
8 4 (2 H , b r s) 、 3. 7 2 (2 H , b r s) 、 4.
3 8 (2 H , b r s) 、 4. 6 6 (3 H , s) 、 4. 7
0 (2 H , s) 、 4. 8 4 (2 H , d , $J = 4. 2 \text{ Hz}$)
、 6. 8 5 (1 H , d , $J = 8. 3 \text{ Hz}$) 、 6. 9 0
(1 H , b r s) 、 7. 5 1 (1 H , d , $J = 2. 0 \text{ Hz}$
z) 、 7. 6 3 (1 H , d d , $J = 2. 0 , 8. 3 \text{ Hz}$)

SIMS (m/z) : 675 ($M^+ + 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 3 2 (3 H ,
s) 、 3. 0 4 (2 H , b r s) 、 3. 4 3 (2 H , b
r s) 、 4. 1 4 (2 H , s) 、 4. 6 7 (2 H , d ,

J = 3.9 Hz)、4.80 (2H, s)、4.85
 (2H, s)、7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz)、
 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz)、7.70 (1
 H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz)

SIMS (m/z) : 463 (M⁺ + 1)

実施例 28

[[4-[[[(3-ベンジル-4,5,6,7-テ
 トラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)
 カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジ
 オキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 3 および 9 の化合物より合成した。

a) ジ-*t*-ブチル [[4-[[[(3-ベンジル
 -5-*t*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テト
 ラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カ
 ルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジ
 オキシ]ジアセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)
 、1.50 (9H, s)、2.84 (2H, br s)、
 3.83 (2H, br s)、4.23 (2H, s)、4.
 31 (2H, s)、4.65 (2H, s)、4.82
 (2H, d, J = 4.4 Hz)、6.84 (1H, d,
 J = 8.5 Hz)、6.88 (1H, br s)、7.1
 7 ~ 7.26 (5H, m)、7.49 (1H, d, J =
 1.8 Hz)、7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.

5 H z)

SIMS (m/z) : 751 ($M^+ + 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.01 (2H, brs)、3.88 (2H, brs)、4.25 (2H, brs)、4.68 (2H, d, $J = 5.4$ Hz)、4.73 (2H, s)、4.76 (2H, s)、4.80 (2H, s)、7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.17 ~ 7.29 (5H, m)、7.43 (1H, s)、7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)

SIMS (m/z) : 539 ($M^+ + 1$)

実施例 29

[[4 - [[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル] - o - フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 4 および 9 の化合物より合成した。なお、本化合物は実施例 13 と同一化合物である。

a) ジ-*t*-ブチル [[4 - [[[(5-*t*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル] - o - フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)

、 1 . 4 9 (9 H , s) 、 1 . 5 0 (9 H , s) 、 2 . 7 2 (2 H , b r s) 、 3 . 6 9 (2 H , b r s) 、 4 . 6 4 (2 H , b r s) 、 4 . 6 7 (2 H , s) 、 4 . 7 0 (2 H , s) 、 4 . 8 4 (2 H , d , J = 4 H z) 、 6 . 8 5 (1 H , d , J = 9 H z) 、 6 . 9 7 ~ 7 . 0 2 (1 H , m) 、 7 . 3 3 (1 H , s) 、 7 . 5 1 (1 H , d , J = 9 H z) 、 7 . 6 3 (1 H , d d , J = 2 . 9 H z)

F D M S (m / z) : 6 6 0 (M ⁺)

b) 標記化合物

¹H - N M R (D M S O - D ₆) δ : 2 . 8 1 (2 H , b r s) 、 3 . 2 3 (2 H , b r s) 、 4 . 2 5 (2 H , m) 、 6 . 9 1 (1 H , d , J = 8 H z) 、 7 . 4 0 (1 H , s) 、 7 . 5 8 (1 H , s) 、 7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 H z) 、 8 . 8 3 (1 H , b r s) , 他に 6 H 分が溶媒のピークと重なる。

F D M S (m / z) : 4 4 9 (M ⁺ + 1)

実施例 3 0

[[4 - [[[(5 , 6 , 7 , 8 - テトラハイドロ - 4 H - チェノ [3 , 2 - c] アゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸 ・ トリフルオロ酢酸塩

参考例 5 および 9 の化合物より合成した。

a) ジー t - プチル [[4 - [[[(5 - t - プト

キシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4
H - チエノ [3, 2 - c] アゼピン - 2 - イル) カルボ
ニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]
ジアセテート

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1. 3
7 ~ 1. 55 (27 H), 1. 88 (2 H, s), 2.
75 ~ 3. 10 (3 H, m), 3. 64 ~ 3. 79 (2
H, m), 4. 32 ~ 4. 43 (2 H, m), 4. 67
(2 H, s), 4. 69 (2 H, s), 4. 78 ~ 4.
87 (2 H, m), 6. 89 (1 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$),
7. 40 ~ 7. 50 (1 H, m), 7. 53 (1
H, d, $J = 1. 9 \text{ Hz}$), 7. 65 ~ 7. 74 (1 H,
m), 7. 86 (1 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z) : 674 ($M^+ - 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$) δ : 1. 87 ~ 2.
02 (2 H, m), 2. 95 ~ 3. 13 (2 H, m),
3. 70 ~ 3. 76 (2 H, m), 4. 24 (2 H, s)
, 4. 51 ~ 4. 86 (6 H, m), 6. 98 (1 H,
s), 7. 42 (1 H, s), 7. 51 ~ 7. 76 (2
H, m), 8. 75 (1 H, br s)

FDMS (m/z) : 463 ($M^+ + 1$)

実施例 31

[[4 - [[[(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4

H-チエノ [2, 3-d] アゼピン-2-イル) カルボ
ニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ]
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 6 および 9 の化合物より合成した。

a) ジ-*t*-ブチル [[4-[[[(5-*t*-ブトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [2, 3-d] アゼピン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 ~ 1.54 (27 H), 2.79 ~ 3.06 (4 H, m), 3.49 ~ 3.70 (4 H, m), 4.67 (2 H, s), 4.70 (6 H, s), 4.84 (2 H, d, $H = 10.3$ Hz), 6.85 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1 H, s), 7.50 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.63 (1 H, dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz)

EIMS (m/z): 463 ($M^+ - 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.85 ~ 2.39 (8 H), 4.57 ~ 4.86 (6 H, m), 6.99 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.69 (1 H, br s)

FDMS (m/z): 463 ($M^+ + 1$)

実施例 3 2

[[4 - [N - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] - o - フェニレン] ジオキシ]
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 8 および 10 の化合物より合成した。

a) ジー t - ブチル [[4 - [N - (5 - t - ブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] カルバモイル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9 H, s)、1. 49 (9 H, s)、1. 50 (9 H, s)、2. 92 (2 H, b r t)、3. 75 (2 H, b r t)、4. 53 (2 H, s)、4. 66 (4 H, s)、4. 80 (2 H, d, $H = 3. 9 \text{ Hz}$)、6. 85 (1 H, d, $J = 7. 8 \text{ Hz}$)、7. 06 (1 H, t, $H = 3. 9 \text{ Hz}$)、7. 43 (1 H, s)、7. 56 (1 H, s)、7. 42 (1 H, d d, $J = 2. 0, 7. 8 \text{ Hz}$)

F D M S (m/z) : 661 ($M^+ + 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3. 10 (2 H, t, $J = 5. 3 \text{ Hz}$)、3. 43 (2 H, t, $J = 5. 3 \text{ Hz}$)、4. 23 (2 H, s)、4. 60 (2 H, d, $J = 5. 3 \text{ Hz}$)、4. 73 (2 H, s)、4. 77

(2 H, s)、6.97 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz)、
7.40 (1 H, d, $H = 1.9$ Hz)、7.92 (1-
H, s)、8.82 (1 H, t, $H = 5.3$ Hz)

実施例 33

ジエチル [[4 - [[2 - [(4, 5, 6, 7 - テ
トラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル)
カルボニル] アミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオ
キシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 20 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4 - [[2 - [(5 - t - ブトキ
シカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
[3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミ
ノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテ
ー

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6 H, m)
、1.48 (9 H, s)、2.81 (4 H, m)、3.
58 (2 H, m)、3.70 (2 H, m)、4.22
(4 H, m)、4.42 (2 H, s)、4.67 (2 H,
s)、4.68 (2 H, s)、6.75 ~ 7.17 (4
H, m)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3 H, t,
 $J = 7.0$ Hz)、1.28 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz
)、2.81 (2 H, m)、3.17 (2 H, m)、

3. 54 (4 H, m)、4. 22 (4 H, m)、4. 28 (4 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 71 (2 H, s)、6. 82 (1 H, dd, $J = 3.6, 8.3$ Hz)、6. 86 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz)、6. 88 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz)、7. 38 (1 H, s)

実施例 3 4

ジエチル [[4 - [[[4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 2 1 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4 - [[2 - [(5 - t - プトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 28 ~ 1. 32 (6 H, m)、1. 49 (9 H, s)、2. 87 (2 H, br s)、3. 73 (2 H, br s)、4. 25 ~ 4. 31 (4 H, m)、4. 49 (2 H, br s)、4. 78 (2 H, s)、4. 81 (2 H, s)、4. 84 (2 H, d, $J = 4$ Hz)、6. 89 (1 H, d, $J = 8$ Hz)、6. 98 ~ 7. 03 (1 H, m)、7. 32 (1

H, s)、7.55 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$)、7.65 (1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

EIMS (m/z): 604 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.29 (6H, t, $J = 7 \text{ Hz}$)、3.20 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、3.58 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、4.25 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$)、4.26 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$)、4.79 (2H, s)、4.82 (4H, s)、7.05 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)、7.53 (1H, s)、7.60 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$)、7.74 (1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$)

実施例 35

[[4-[[N-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸および参考例9の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 ~ 1.18

(2 H, m)、1.45 (9 H, s)、1.48 (9 H, s)、1.50 (9 H, s)、1.58 ~ 1.70 (5-H, m)、2.30 ~ 2.37 (2 H, m)、2.62 ~ 2.72 (2 H, m)、4.02 ~ 4.17 (2 H, m)、4.66 (2 H, s)、4.69 (4 H, s)、6.53 (1 H, br s)、6.83 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7.48 (1 H, s)、7.60 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)

F D M S (m/z) : 634 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.32 ~ 1.44 (2 H, m)、1.53 ~ 1.67 (3 H, m)、1.88 ~ 1.98 (2 H, m)、2.34 ~ 2.45 (2 H, m)、2.90 ~ 3.02 (2 H, m)、3.34 ~ 3.47 (2 H, m)、4.65 (2 H, s)、4.84 (2 H, s)、4.88 (2 H, s)、7.04 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7.45 (1 H, s)、7.66 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)

S I M S (m/z) : 423 ($M^+ + 1$)

実施例 36

[[4 - [[N - [4 - (ピペリジン - 4 - イル) ブチリル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 -

イル) 酪酸および参考例 9 の化合物より合成した。

a) ジー t - プチル [[4 - [[N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プチリル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 0 4 (2 H, m) 、 1. 2 8 (2 H, m) 、 1. 4 5 (9 H, s) 、 1. 4 8 (9 H, s) 、 1. 5 0 (9 H, s) 、 1. 6 0 ~ 1. 7 2 (5 H, m) 、 2. 3 0 (2 H, m) 、 2. 6 7 (2 H, m) 、 4. 0 7 (1 H, b r s) 、 4. 6 6 (2 H, s) 、 4. 6 9 (2 H, s) 、 4. 7 0 (2 H, s) 、 6. 5 4 (1 H, b r s) 、 6. 8 3 (1 H, d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$) 、 7. 4 8 (1 H, d, $J = 2. 1 \text{ Hz}$) 、 7. 6 0 (1 H, d d, $J = 2. 1, 8. 5 \text{ Hz}$)

F D M S (m / z) : 6 4 9 ($\text{M}^+ + 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 2 5 ~ 1. 4 0 (4 H, m) 、 1. 5 2 ~ 1. 6 8 (3 H, m) 、 1. 9 3 (2 H, d, $J = 11. 1 \text{ Hz}$) 、 2. 3 8 (2 H, m) 、 2. 9 6 (2 H, t, $J = 12. 5 \text{ Hz}$) 、 3. 4 0 (2 H, d, $J = 12. 5 \text{ Hz}$) 、 4. 6 6 (2 H, s) 、 4. 8 5 (2 H, s) 、 4. 8 9 (2 H, s) 、 7. 0 6 (1 H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$) 、 7. 4 8 (1 H,

d, $J = 1.9 \text{ Hz}$)、7.70 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3 \text{ Hz}$)

実施例 37

[[4-[[N-[2-(ピペリジン-4-イル)アセチル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酢酸および参考例 11 の化合物より合成した。

a) ジー t-ブチル [[4-[[N-[2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

FDMS (m/z): 634 (M^+)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.48, 1.51 (2H, m)、1.92, 2.00 (2H, m)、2.10 (1H, m)、2.28, 2.54 (2H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、2.96, 3.15 (3H, s)、3.10 (2H, m)、3.42 (2H, m)、4.84 (2H, s)、4.85 (2H, s)、4.88 (2H, s)、7.04, 7.12 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.45, 7.49 (1H, s)、7.67, 7.72 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

実施例 38

3 - [4 - [N - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プ
ロピオニル] アミノ] アセチル] フェニルプロピオン酸
・トリフルオロ酢酸塩

3 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオン酸および参考例 12 の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3 - [4 - [N - [3 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) プロピオニル] アミノ] アセチル] フェニルプロピオネート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 ~ 1.18 (2 H, m)、1.15 (9 H, s)、1.60 ~ 1.73 (4 H, m)、2.34 (2 H, t, $J = 8 \text{ Hz}$)、2.61 ~ 2.73 (2 H, m)、2.78 (2 H, t, $J = 8 \text{ Hz}$)、3.05 (2 H, t, $J = 8 \text{ Hz}$)、4.02 ~ 4.15 (1 H, m)、4.71 (2 H, d, $J = 4 \text{ Hz}$)、6.52 ~ 6.56 (1 H, m)、6.87 (1 H, s)、7.24 ~ 7.34 (12 H, m)、7.85 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)。

SIMS (m/z) : 613 ($M^+ + 1$)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.34 ~ 1.46 (2 H, m)、1.60 ~ 1.70 (2 H, m)、1.98 (2 H, d, $J = 14 \text{ Hz}$)、2.44 (2 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$)、2.73 ~ 2.81 (2 H, m)、2.9

3 ~ 3.08 (4 H, m)、3.43 (2 H, d, J = 13 Hz)、4.75 (2 H, s)、7.47 (2 H, d, J = 8 Hz)、7.95 (2 H, d, J = 8 Hz)。

SIMS (m/z) : 347 (M⁺ + 1)

実施例 39

4 - [2 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] エチル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 14 の化合物より合成した。

a) エチル 4 - [2 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] エチル] フェノキシアセテート

実施例 1 a) の方法に従い合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3 H, t, J = 7.2 Hz)、1.48 (9 H, s)、2.84 (4 H, t, J = 6.8 Hz)、3.63 (2 H, q, J = 6.8 Hz)、3.71 (2 H, brs)、4.28 (2 H, q, J = 7.2 Hz)、4.45 (2 H, brs)、4.61 (2 H, s)、6.87 (2 H, d, J = 8.6 Hz)、7.11 (1 H, s)、7.14 (2 H, d, J = 8.6 Hz)。

EIMS (m/z) : 488 (M⁺)

b) a) の化合物 (250 mg) をエタノールに溶か

し、1 N 水酸化ナトリウム (2.6 ml) を加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とを加え、1 N 塩酸で酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して、4-[2-[[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]エチル]フェノキシ酢酸 (214 mg、91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、2.92 (4H, m)、3.45 (2H, br s)、3.73 (2H, m)、4.53 (2H, br s)、4.68 (2H, s)、6.87 (2H, br s)、7.10 (2H, br s)、7.27 (1H, s)。

FDM S (m/z): 461 ($M^+ + 1$)

c) 実施例 1 b) の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.92 (2H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$)、3.26 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$)、3.60 (2H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$)、3.64 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$)、4.37 (2H, s)、4.70 (2H, s)、4.97 (2H, s)、6.95 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、7.24 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、7.47 (1H, s)。

F D M S (m / z) : 3 6 1 (M ⁺ + 1)

実施例 4 0

[[4 - [2 - [N - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
ドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル]
アミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸
・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例 7 の化合物 (5 0 0 m g) のメタノール溶液 (2 0 m l) に、参考例 2 0 の化合物 (8 2 2 m g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 3 5 m g) とを加え、室温下 1 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム : メタノール (1 0 : 1) で溶出し、ジエチル [[4 - [2 - [N - [(5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] アミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート (5 3 0 m g 、 4 9 . 1 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 1 . 2 8 (6 H , m) 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 2 . 8 0 (6 H , m) 、 3 . 7 8 (2 H , b r s) 、 3 . 8 9 (2 H , s) 、 4 . 2 4 (4 H , m) 、 4 . 4 1 (2 H , b r s) 、 4 . 6 9 (4 H , m) 、 6 . 5 7 (1 H , s) 、 6 . 7 5 ~ 6 . 8 5 (3 H , m) 。

b) a) の化合物 (7 8 m g) のメタノール溶液 (1

m l) に 1 N 水酸化ナトリウム (5 m l) を加え、室温下 1 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にアニソール (1 m l) とトリフルオロ酢酸 (5 m l) とを加え、3 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾取した。これを水に溶かし、H P - 20 に吸着させ、水洗した後、水 : アセトン (10 : 1) で溶出して、標記化合物を 50 m g (87.9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$) δ : 2.81 (2 H, m)、3.01 (2 H, m)、3.16 (2 H, m)、3.42 (2 H, m)、4.13 (2 H, s)、4.24 (2 H, s)、4.67 (4 H, s)、6.82 (4 H, m)。

実施例 4 1

[[4 - [2 - [N - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] - N - アセチルアミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 23 a) の化合物 (309 m g) をピリジン (2 m l) に溶かし、無水酢酸 (1 m l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶かし、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : n - ヘキサン (3 : 1) 溶出部

よりジエチル [[4 - [2 - [N - [(5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ - [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] - N - アセチルアミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシジアセテート (1 6 3 m g 、 4 9 . 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 1 . 9 2 , 2 . 1 7 (3 H , s が 2 本) 、 2 . 7 6 (4 H , m) 、 3 . 4 9 (2 H , m) 、 3 . 6 9 (2 H , b r s) 、 4 . 2 5 (2 H , q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 6 (2 H , q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 3 4 , 4 . 5 7 (2 H , s が 2 本) 、 4 . 4 1 (2 H , b r s) 、 4 . 6 9 (2 H , s) 、 4 . 7 0 (2 H , s) 、 6 . 5 3 (1 H , s) 、 6 . 6 4 ~ 6 . 8 4 (3 H , m) 。

b) 実施例 2 3 b) の方法に従って同様に合成し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$) δ : 1 . 4 6 , 1 . 9 0 (3 H , s が 2 本) 、 2 . 5 4 (2 H , m) 、 2 . 8 1 (2 H , b r s) 、 3 . 2 7 (2 H , m) 、 3 . 3 7 (2 H , m) 、 3 . 9 6 (2 H , m) 、 4 . 2 7 (2 H , m) 、 4 . 4 6 (2 H , s) 、 4 . 4 9 (2 H , s) 、 6 . 4 1 ~ 6 . 6 3 (4 H , m) 。

実施例 4 2

ジ - (5 - メチル - 2 - オキシジオキソール - 4 - イ
ル) メチル [[4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
ヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カル
ボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキ
シ] ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 1 7 a) の化合物 (2 g) の T H F (5 0 m l) 溶液に、水酸化ナトリウム (2 4 0 m g) の水溶液 (5 0 m l) を加え、室温で 2 0 分間攪拌した。T H F を減圧留去した後、5 N 塩酸にて p H を 3 . 5 に調整し、析出した結晶を濾取した。それを乾燥して、[[4 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸を 1 . 2 1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1 . 5 2 (9 H , s) 、
2 . 9 0 (2 H , b r s) 、 3 . 7 4 (2 H , b r s) 、
4 . 5 0 (2 H , b r s) 、 4 . 6 1 (2 H , s) 、
4 . 6 6 (2 H , s) 、 4 . 8 6 (2 H , s) 、
7 . 0 1 (1 H , d , J = 9 \text{ Hz}) 、 7 . 4 4 (1 H ,
d , J = 2 \text{ Hz}) 、 7 . 4 8 (1 H , s) 、 7 . 7 4
(1 H , d d , J = 2 \text{ Hz} , 9 \text{ Hz}) 。

b) a) の化合物 (1 0 0 m g) を D M F (3 m l) に溶かし、4 - ブロモメチル - 5 - メチル - 2 - オキシ

ジオキソール (104 mg) とフッ化セシウム (82 mg) とを加え、室温下 19 時間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール (20 : 1) 溶出部より、ジ- (5-メチル-2-オキソジオキソール-4-イル) メチル [[4-[[[(5-*t*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル]-*o*-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 122 mg 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、2.19 (6H, s)、2.88 (2H, br s)、3.74 (2H, br s)、4.51 (2H, br s)、4.83 (2H, s)、4.85 (2H, d, $J = 4\text{ Hz}$)、4.86 (2H, s)、5.02 (2H, s)、6.90 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$)、6.97 ~ 7.01 (1H, br s)、7.35 (1H, s)、7.51 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)、7.66 (1H, dd, $J = 2\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$)。

SIMS (m/z) : 773 ($M^+ + 1$)

c) b) の化合物を実施例 1 b) の方法に従って反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.13 (3H, s)、

2. 15 (3 H, s)、3. 25 (2 H, b r s)、
 3. 60 ~ 3. 64 (2 H, m)、4. 37 (2 H, -
 b r s)、4. 97 (2 H, s)、5. 02 (2 H,
 s)、5. 11 (4 H, s)、7. 07 (1 H, d, J
 = 8 H z)、7. 48 (1 H, d, J = 2 H z)、
 7. 55 (1 H, s)、7. 74 (1 H, d d, J = 2
 H z, 8 H z)。

F D M S (m / z) : 673 ($M^+ + 1$)

実施例 43

[[4 - [2 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチ
 ル] オキサゾール - 5 - イル] - o - フェニレン] ジオ
 キシ] ジ酢酸・1 / 2 硫酸塩

実施例 18 の化合物 (200 mg) を濃硫酸 (1 ml) に溶かし、室温下 2 時間攪拌した。氷水を加え、析出した結晶を濾取し、水洗し、乾燥して、標記化合物を 76 mg (50%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 28 ~ 1. 45 (2 H, m)、1. 46 ~ 1. 68 (3 H, m)、1. 82 ~ 1. 95 (2 H, m)、2. 58 ~ 2. 70 (2 H, m)、2. 85 ~ 2. 88 (2 H, m)、3. 33 ~ 3. 47 (2 H, m)、4. 55 (2 H, s)、4. 58 (2 H, s)、6. 74 (1 H, d, J = 9 H z)、6. 79 (1 H, s)、6. 91 (1 H, d, J = 9 H z)、6. 99 (1 H, s)。

F D M S (m / z) : 4 0 5 (M ⁺ + 1)

実施例 4 4

2 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] アセチル] ピリジン - 5 - イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) オキサリルクロライド (1 0 μ l) のジクロルメタン (0 . 5 m l) 溶液に、 - 7 8 ° C でジメチルスルホキシド (1 7 μ l) のジクロルメタン (0 . 5 m l) 溶液を加え、4 分間攪拌した。これに実施例 2 1 a) の化合物 (5 8 m g) のジクロルメタン溶液 (1 m l) を加え、1 5 分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (7 6 μ l) を加え、 - 7 8 ° C で 1 5 分、0 ° C で 3 0 分反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : n - ヘキサン (1 : 2) 溶出部より、t - ブチル 2 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] アセチル] ピリジン - 5 - イルオキシアセテートを 1 2 m g 得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 1 . 4 9 (9 H , s) 、 1 . 5 0 (9 H , s) 、 2 . 8 7 (2 H , m) 、

3. 73 (2 H, m)、4. 50 (2 H, s)、
 4. 66 (2 H, s)、5. 09 (2 H, d, J =
 4. 7 Hz)、6. 90 (1 H, t, J = 4. 7 Hz)、
 7. 27 (1 H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、
 7. 32 (1 H, s)、8. 07 (1 H, d, J =
 8. 9 Hz)、8. 36 (1 H, d, J = 2. 8 Hz)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) と同様な方法で処理し、標記化合物を 10 mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3. 20 (2 H, t, J = 5. 8 Hz)、3. 31 (2 H, s)、3. 58 (2 H, t, J = 5. 8 Hz)、4. 32 (2 H, s)、4. 98 (2 H, s)、6. 61 (1 H, s)、7. 48 (1 H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、8. 05 (1 H, d, J = 8. 9 Hz)、8. 40 (1 H, d, J = 2. 8 Hz)。

SIMS (m/z): 376 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 45

[[4 - [[2 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
 チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]
 アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - o-フェニレン]
 ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 18 a) の化合物 (634 mg) をエタノール (6 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (52 mg) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を

酢酸エチルにて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン（2：1）溶出部より、ジ-tert-ブチル

[[4 - [[2 - [(5 - tert-ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 370 mg (58.2%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (27 H), 2.85 (2 H, br s), 3.18 (1 H, br s), 3.43 (1 H, m), 3.72 (2 H, br s), 3.82 (1 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.59 (2 H, s), 4.60 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 6.35 (1 H, br s), 6.82 (1 H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.92 (2 H, m), 7.20 (1 H, s)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) の方法と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05 (2 H, m), 3.74 (1 H, m), 4.18 (2 H, m), 4.60 ~ 4.75 (4 H, m), 6.77 ~ 6.91 (4 H, m), 4 H 分が溶媒と重なっている。

実施例 4 6

4 - [[2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエナ
[3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] チア
ゾール - 4 - イル] フェノキシ酢酸 ・ トリフルオロ酢酸
塩

a) 4' - (4 - メトキシベンジル) オキシアセトフェノンを参考例 1 5 b) の方法に従い反応させ、4' - (p - メトキシベンジル) オキシ - 2 - ブロモアセトフェノンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 8 2 (3 H, s)、4. 4 0 (2 H, s)、5. 0 7 (2 H, s)、6. 9 3 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$)、7. 0 2 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$)、7. 3 5 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$)、7. 9 7 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$)。

SIMS (m/z) : 335 ($M^+ + 1$)

b) ホルムアミド (2 m l) に五硫化リン (1 9 8 m g) を加え、室温で一晩攪拌した。これに上記 a) の化合物 (1. 3 4 g) の THF (5 m l) 溶液を加え、1 時間攪拌した。飽和重曹水と水とを加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄した後、乾燥し、4 - [4 - (p - メトキシベンジル) オキシフェニル] チアゾールを 6 8 9 m g (5 8 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 8 2 (3 H,

s)、5.04 (2H, s)、6.92 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.03 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.38 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.40 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$)、7.86 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.85 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

c) 上記 b) の化合物 (150 mg) を THF (3 ml) に溶かし、 -78°C に冷却して、*n*-ブチルリチウム (1.5 M *n*-ヘキサン溶液、0.33 ml) を滴下し、同温度で 10 分間攪拌した。この溶液に参考例 7 の化合物 (133 mg) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、2-[1-(5-*t*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)-1-ヒドロキシメチル]-4-[4-(*p*-メトキシベンジル)オキシフェニル]チアゾールを 125 mg (44%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s)、2.81 (2H, brs)、3.63 (1H, brs, D_2O 消失)、3.69 (2H, brs)、

3. 81 (3 H, s)、4. 43 (2 H, b r s)、
5. 03 (2 H, s)、6. 23 (1 H, d, J =
4. 0 H z)、6. 82 (1 H, s)、6. 92 (2 H,
d, J = 8. 5 H z)、7. 01 (2 H, d, J =
8. 5 H z)、7. 34 (1 H, s)、7. 37 (2 H,
d, J = 8. 5 H z)、7. 82 (2 H, d, J =
8. 5 H z)。

E I M S (m / z) : 564 (M⁺)

d) 上記 c) の化合物 (290 mg) をジクロロメタン (6 ml) に溶かし、氷冷下、ピリジニウム クロロクロメート (220 mg) を加え氷冷下で2時間、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液を飽和重曹水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、2-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[4-(p-メトキシベンジル)オキシフェニル]チアゾールを174 mg (60. 2%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 51 (9 H, s)、2. 97 (2 H, b r s)、3. 77 (2 H, b r s)、3. 83 (3 H, s)、4. 59 (2 H,

b r s)、5.07 (2 H, s)、6.94 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz)、7.09 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz)、7.39 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz)、7.71 (1 H, s)、7.92 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz)、8.34 (1 H, b r s)。

S I M S (m / z) : 563 ($M^+ + 1$)

e) 上記 d) の化合物 (170 mg) とアニソール (0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とを、室温下で30分反応させた。これにジイソプロピルエーテル (10 ml) を加え、生じた沈殿を濾取した。得られた沈殿 (137 mg) をジクロルメタン (2 ml) に溶かし、ジ-*t*-ブチルジカーボネート (72 mg)、トリエチルアミン (0.15 ml) 及び DMF (0.5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、2-[(5-*t*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-(*p*-ヒドロキシフェニル)チアゾール 125 mg (94%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.51 (9 H, s)、2.98 (2 H, b r s)、3.78 (2 H, b r s)、4.59 (2 H, b r s)、6.96 (2 H,

d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.69 (1H, s)、
7.86 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、8.34 (1H, brs)。

EIMS (m/z): 442 (M^+)

f) 上記 e) の化合物 (119 mg) を DMF (2 ml) に溶かし、炭酸カリウム (74 mg) とプロモ酢酸 t-ブチル (0.047 ml) とを加え、60~70℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) にて精製し、t-ブチル 4-[[2-(5-t-ブチルオキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]チアゾール-4-イル]フェノキシアセテートを129 mg (86%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s)、1.51 (9H, s)、2.98 (2H, brs)、3.78 (2H, brs)、4.59 (4H, s)、7.02 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.72 (1H, s)、7.92 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.35 (1H, brs)。

EIMS (m/z): 556 (M^+)

g) 上記 f) の化合物を実施例 1 b) の方法と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6 + \text{d}_2\text{O}$) δ :
 3.25 (2H, m)、3.51 (2H, m)、
 4.35 (2H, brs)、4.76 (2H, s)、
 7.08 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)、8.05 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)、8.41 (1H, s)、
 8.43 (1H, s)。

$\text{FDM S (m/z)} : 400 (\text{M}^+)$

実施例 47

4 - [[4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ
 [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] チア
 ソール - 2 - イル] フェノキシ酢酸 ・ トリフルオロ酢酸
 塩

a) 4 - (p - メトキシベンジル) オキシベンゾニトリル (7.18 g) をピリジン (100 ml) に溶かし、トリエチルアミン (20 ml) を加え、室温で 30 分間硫化水素ガスを通じた。室温で 3 時間、50℃で一晩攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、結晶を濾取し、乾燥した後、4 - (p - メトキシベンジル) オキシチオベンズアミドを 8.05 g (98%) 得た。

$\text{EIMS (m/z)} : 273 (\text{M}^+)$

b) 上記 a) の化合物 (273 mg) を DMF (3 ml) に溶かし、クロルアセトアセトアルデヒド (40% 水溶液、0.3 ml) を加え、60℃で 3 時間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物にエーテルを加え、結晶を濾取し、乾燥した後、2-[4-(p-メトキシベンジル)オキシフェニル]チアゾールを203mg(70%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s)、5.04 (2H, s)、6.93 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)、7.03 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)、7.25 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$)、7.37 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)、7.80 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$)、7.91 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

c) 上記b)の化合物を実施例29c)~g)の方法に従って反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.18 (2H, m)、3.50 (2H, m)、4.29 (2H, brs)、4.80 (2H, brs)、7.09 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$)、8.02 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$)、8.06 (1H, s)、8.68 (1H, s)。

参考例 22

6-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボ

ン 酸

a) 6-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアソロ[5, 4-c]ピリジン

五硫化リン (6.668 g, 30 mmol) のホルムアミド (25 ml) 懸濁液を室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、チオホルムアミド (3.964 g) を得た。

得られたチオホルムアミドに、Tetrahedron, 39, 3767 (1983) に記載の方法に準じて合成した3-クロロ-1-エトキシカルボニルピペリジン-4-オン (5.141 g, 25 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液を加え、モレキュラーシーブス 4A 存在下で15時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下にエタノールを留去した。次いで、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を6.175 g 得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (c-200 = 150 g、展開溶媒: CHCl₃) にて精製することにより、淡黄色澄明の油状物として標題化合物を3.213 g (60.5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.03 Hz)、2.88~3.00 (2H, m)、

3. 74 ~ 3. 87 (2 H, s)、4. 20 (2 H, q, $J = 7.03 \text{ Hz}$)、4. 73 (2 H, s)、8. 68 (1 H, s)。

b) 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

参考例 20 a) の化合物 (3. 20 g, 15. 6 mmol) に 3. 5 N KOH (50 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、氷冷下濃塩酸にて pH を 8 ~ 9 にした。これに食塩を加えて飽和させた後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色澄明の油状物として標題化合物を 1. 488 g (68. 0%) 得た。これは精製することなしに次の反応に用いた。

c) 6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

参考例 20 b) の化合物 (1. 458 g, 10. 4 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に、室温にて、トリethylアミン 2. 2 ml (2. 2 ml, 15. 8 mmol) とジ-tert-ブチルジカーボネート (2. 5 ml, 10. 9 mmol) とを加えた。室温で 5 時間攪拌した後、氷冷下 1 N HCl (50 ml) を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和炭素水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗生成物を 2. 585 g 得た。これをシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（c-200=100 g、ヘキサン：酢酸エチル=10：1～5：1）にて精製することにより、淡黄色結晶の標題化合物を1.493 g（59.7%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.49（9H, s）、2.84～3.03（2H, m）、3.66～3.85（2H, m）、4.68（2H, s）、8.68（1H, s）。

EMS：240（ M^+ ）

d) 6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、参考例20c)の化合物（721.0 mg, 3.0 mmol）のTHF（50 ml）溶液に、-78℃にて、n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液（2.44 ml, 3.9 mmol）をゆっくり滴下した。5分間攪拌した後、-78℃にて二酸化炭素を1時間吹き込んだ。水とエーテルとを加え、5 N水酸化ナトリウムで抽出した後、濃塩酸にてpHを4とした。さらにクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、褐色結晶として標題化合物を434.3 mg（50.9%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.50（9H,

s)、2.90～3.05(2H, m)、3.69～3.87(2H, m)、4.75(2H, s)。

実施例 48

[[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア
ゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]
アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]
ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジー t-ブチル [[4-[[[(6-t-ブト
キシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ
ロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ア
ミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジ
オキシ]ジアセテート

参考例 20 d) の化合物 (137.9 mg, 0.485 mmol) と ジー t-ブチル [[4-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート (209.5 mg, 0.485 mmol) の入ったフラスコに HOBt (72.2 mg, 0.534 mmol) の DMF (4.8 ml) 溶液を加えた。このフラスコに、氷冷下、トリエチルアミン (75 ml, 0.538 mmol) と 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC I) (102.4 mg, 0.534 mmol) を加え、10 分間攪拌した後、室温まで昇温させた。4.5 時間攪拌した後、さらに HOBt (72.2 mg, 0.534 mmol) と WSC I

(102.4 mg, 0.534 mmol) を加え、室温にて 20.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗生成物を 398.2 mg 得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1 ~ 150 : 1) にて 3 回精製することにより、淡黄色結晶の標題化合物を 152.6 mg (47.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 ~ 1.54 (27 H, m)、2.82 ~ 2.92 (2 H, m)、3.41 ~ 3.52 (2 H, m)、3.68 ~ 3.86 (3 H, m)、4.59 (2 H, s)、4.60 (2 H, s)、4.69 (2 H, s)、4.83 ~ 4.89 (1 H, m)、6.83 (1 H, d, J = 8.72 Hz)、6.91 ~ 6.97 (2 H, m)。

EMS (m/z) : 663 (M⁺)

b) 前記 a) の化合物 (115.3 mg, 0.174 mmol) のアニソール (0.5 ml) 溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えた。反応溶液を室温に昇温した後、4 時間攪拌した。0℃にてイソプロピルエーテルを加え、結晶を析出させた後、結晶を吸引濾取した。これを凍結乾燥することにより、粗生成物を 82.1 mg 得た。これを LH カラム (50% メタノール) にて精製することにより白色結晶の標題化合物を

76.6 mg (77.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 ~ 3.06 (2H, m)、3.40 ~ 3.89 (5H, m)、4.25 ~ 4.50 (2H, m)、4.55 ~ 4.70 (4H, m)、6.68 ~ 6.98 (3H, m)。

参考例 23

t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-プロピルオキシ] フェノキシアセテート・塩酸塩

a) t-ブチル [4-(アジドアセチル)-2-アリルオキシ] フェノキシアセテート

参考例 19 b) で合成した化合物 500 mg (1.63 mmol) をアセトン 7 ml に溶解し、炭酸カリウム (270 mg) とヨウ化アリル (0.5 ml) とを加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: クロロホルム/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (500 mg, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、4.50 (2H, s)、4.67 (2H, s)、4.68 ~ 4.70 (2H, m)、5.30 ~ 5.35 (1H, m)、5.42 ~ 5.50 (1H, m)、

6. 0 4 ~ 6. 1 3 (1 H, m)、6. 4 9 (1 H, d, $J = 8. 2 1 \text{ Hz}$)、7. 4 7 (1 H, dd, $J = 2. 0 6 \text{ Hz}$, $8. 2 1 \text{ Hz}$)、7. 5 3 (1 H, d, $J = 2. 0 6 \text{ Hz}$)。

EIMS (m / z) : 3 4 7 (M^+)

b) 参考例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物 4 8 5 m g (1. 4 0 mmol) から、淡黄色油状物質として標題化合物 (4 7 4 m g, 収率 9 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 0 8 (3 H, t, $J = 7. 4 9 \text{ Hz}$)、1. 4 9 (9 H, s)、1. 8 6 (2 H, m, $J = 7. 4 9 \text{ Hz}$)、4. 0 6 (2 H, t, $J = 7. 4 9 \text{ Hz}$)、4. 5 2 (2 H, s)、4. 7 4 (2 H, s)、6. 9 7 (1 H, d, $J = 8. 3 2 \text{ Hz}$)、7. 5 8 (1 H, d, $J = 2. 2 2 \text{ Hz}$)、7. 6 2 (1 H, dd, $J = 2. 2 2 \text{ Hz}$, $8. 3 2 \text{ Hz}$)。

EIMS (m / z) : 3 2 3 (M^+)

実施例 4 9

4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - プロルオキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t - プチル 4 - [[5 - t - プトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c]

ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-
2-プロピルオキシフェノキシアセテート

実施例9 a)の方法に従って、参考例1の化合物
355 mg (1.25 mmol)、参考例26 b)の化合物
(450 mg)から黄色泡状物質として標題化合物
(580 mg, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.49 \text{ Hz}$)、1.48 (9H, s)、1.50 (9H, s)、1.90 (2H, m, $J = 7.49 \text{ Hz}$)、2.88 (2H, brs)、3.74 (2H, brs)、4.06 (2H, t, $J = 7.49 \text{ Hz}$)、4.51 (2H, brs)、4.67 (2H, s)、6.82 (1H, d, $J = 8.60 \text{ Hz}$)、7.04 (1H, brs)、7.33 (1H, s)、7.55 (1H, d, $J = 2.22 \text{ Hz}$)、7.60 (1H, dd, $J = 2.22 \text{ Hz}, 8.60 \text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 588 (M^+)

b) 実施例9 b)の方法に従って、前記a)の化合物
(500 mg, 0.849 mmol)から淡黄色泡状物質
として標題化合物(389 mg, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.09 (3H, t, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、1.87 (2H, m, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、3.21 (2H, t, $J = 6.10 \text{ Hz}$)、3.58 (2H, t, $J = 6.10 \text{ Hz}$)、

4. 06 (2 H, t, $J = 7.21$ Hz)、4. 32 (2 H, br s)、4. 80 (2 H, s)、4. 82 (2 H, s)、7. 00 (1 H, d, $J = 8.60$ Hz)、7. 54 (1 H, s)、7. 59 (1 H, s)、7. 68 (1 H, d, $J = 8.60$ Hz)。

f d M S (m/z) : 433 ($M^+ + 1$)

参考例 24

t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-ヒドロキシ] フェノキシアセテート・塩酸塩

参考例 9 b) の方法に従って、参考例 19 b) で合成した化合物 500 mg (1.63 mmol) から淡黄色粉末として標題化合物 (456 mg, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 51 (9 H, s)、4. 88 (2 H, s)、4. 76 (2 H, s)、6. 97 (1 H, d, $J = 8.60$ Hz)、7. 48 (1 H, d, $J = 2.22$ Hz)、7. 52 (1 H, dd, $J = 2.22$ Hz, 8.60 Hz)。

S I M S (m/z) : 282 ($M^+ + 1$)

実施例 50

4 [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル] -2-ベンジルオキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[[(5-t-プトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2=c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]-2-ヒドロキシフェノキシアセテート

実施例 9 a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 1. 6 g (5. 66 mmol)、参考例 28 の化合物 (1. 8 g) から黄色油状物質として標題化合物 2. 8 g (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9 H, s)、1. 51 (9 H, s)、2. 88 (2 H, br s)、3. 74 (2 H, br s)、4. 50 (2 H, br s)、4. 63 (2 H, s)、4. 84 (2 H, d, $J = 4. 17 \text{ Hz}$)、6. 91 (1 H, d, $J = 8. 60 \text{ Hz}$)、7. 02 (1 H, br s)、7. 33 (1 H, s)、7. 54 (1 H, dd, $J = 2. 22 \text{ Hz}$, $8. 60 \text{ Hz}$)、7. 62 (1 H, d, $J = 2. 22 \text{ Hz}$)。

b) t-ブチル 4-[[(5-t-プトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2=c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]-2-ベンジルオキシフェノキシアセテート

前記 a) の化合物 (100 mg, 0. 183 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (30 mg)、ベンジルブロマイド (50 μl) を加え、室温で 2 時間

撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系クロロホルム／酢酸エチル＝10／1）にて精製し、淡黄色油状物質として標題化合物54mg（収率46%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、1.50 (9H, s)、2.87 (2H, br s)、3.74 (2H, br s)、4.50 (2H, s)、4.69 (2H, s)、4.81 (2H, d, $J = 4.10\text{ Hz}$)、5.23 (2H, s)、6.84 (1H, d, $J = 8.97\text{ Hz}$)、7.00 (1H, br s)、7.30～7.63 (8H, m)。

FDM S (m/z) : 637 ($\text{M}^+ + 1$)

c) 実施例9b)の方法に従って、前記b)の化合物(54mg)から淡黄色粉末として標題化合物(30mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.29 (2H, br s)、3.68 (2H, br s)、4.40 (2H, br s)、4.86 (2H, s)、4.91 (2H, s)、5.30 (2H, s)、7.11 (1H, d, $J = 8.46\text{ Hz}$)、7.40～7.62 (6H, m)、7.74 (1H, d, $J = 2.05\text{ Hz}$)、7.78 (1H, dd, $J = 2.05\text{ Hz}, 8.46\text{ Hz}$)。

E D M S (m / z) : 4 8 1 (M ⁺ + 1)

参考例 2 5

t - プチル [4 - (アミノアセチル) - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ)] フェノキシアセテート

・ 塩酸塩

a) t - プチル - [4 - (アジトアセチル) - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ)] フェノキシアセテート

参考例 1 9 b) で合成した化合物 (5 0 0 m g , 1 . 6 3 m m o l) をアセトン (5 m l) に溶解し、炭酸カリウム (2 7 0 m g) 、プロモ酢酸エチル (0 . 2 m l) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系クロロホルム / 酢酸エチル = 2 0 / 1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (5 5 2 m g , 収率 8 6 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 2 1 H z) 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 4 . 2 7 (2 H , q , J = 7 . 2 1 H z) 、 4 . 4 9 (2 H , s) 、 4 . 6 8 (2 H , s) 、 4 . 7 7 (2 H , s) 、 6 . 8 3 (1 H , d , J = 9 . 1 5 H z) 、 7 . 4 9 ~ 7 . 5 1 (2 H , m) 。

F D M S (m / z) : 3 9 3 (M ⁺)

b) 参考例 9 b) の方法に従って、上記 a) の化合物 200 mg (0.508 mmol) から淡黄色粉末として標題化合物 (183 mg, 収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.21\text{ Hz}$)、4.34 (2H, q, $J = 7.21\text{ Hz}$)、4.62 (2H, s)、4.89 (2H, s)、4.93 (2H, s)、7.14 (1H, d, $J = 8.60\text{ Hz}$)、7.70 (1H, d, $J = 2.22\text{ Hz}$)、7.80 (1H, dd, $J = 2.22\text{ Hz}$, 8.60 Hz)。

SIMS (m/z): 368 ($M^+ + 1$)

実施例 5 1

4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t - ブチル 4 - [[(5 - t - プトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシアセテート

実施例 9 a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 (130 mg, 0.448 mmol)、および参考例 25 b) の化合物 (180 mg) とから淡黄色泡状物質として標

題化合物 145 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、2.86 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.28 (2H, q, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、4.50 (2H, brs)、4.70 (2H, s)、4.78 (2H, s)、4.84 (2H, d, $J = 4.16 \text{ Hz}$)、6.85 (1H, d, $J = 8.60 \text{ Hz}$)、7.32 (1H, s)、7.55 (1H, d, $J = 1.94 \text{ Hz}$)、7.65 (1H, dd, $J = 1.94 \text{ Hz}$, 8.60 Hz)。

b) 実施例 9 b) の方法に従って、前記 b) の化合物 (140 mg, 0.221 mmol) から白色固体として標題化合物 (78 mg, 収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、3.30 (2H, brs)、3.67 (2H, brs)、4.34 (2H, q, $J = 7.21 \text{ Hz}$)、4.41 (2H, s)、4.89 (2H, s)、4.94 (2H, s)、7.15 (1H, d, $J = 8.60 \text{ Hz}$)、7.63 (1H, s)、7.69 (1H, d, $J = 2.22 \text{ Hz}$)、7.84 (1H, dd, $J = 2.22 \text{ Hz}$, 8.60 Hz)。

実施例 5 2

4 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , -
2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] フェ
ノキシ酢酸

実施例 9 の方法に従って合成した。

δ (D M S O - d_6) : 3 . 1 0 (2 H , s) 、
 3 . 4 7 (2 H , s) 、 4 . 2 5 (2 H , s) 、
 4 . 6 4 (2 H , s) 、 6 . 9 0 (2 H , d , J =
 8 . 8 H z) 、 7 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) 。

実施例 5 3

4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ
[3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミ
ノアセチル] - 2 - ヒドロキシフェノキシ酢酸 ・ トリフ
ルオロ酢酸塩

実施例 9 b) の方法に従って、実施例 5 0 a) の化合物 (1 0 0 m g , 0 . 1 8 3 m m o l) から、淡橙色固体として標題化合物 (5 5 m g , 収率 6 0 %) を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ : 3 . 3 0 (2 H , t ,
 $J = 6 . 1 0 \text{ H z}$) 、 3 . 6 7 (2 H , t , $J =$
 $6 . 1 0 \text{ H z}$) 、 4 . 4 2 (2 H , b r s) 、 4 . 9 0
 (2 H , d , $J = 5 . 0 0 \text{ H z}$) 、 4 . 9 9 (2 H ,
 s) 、 7 . 2 9 (1 H , d , $J = 8 . 6 0 \text{ H z}$) 、
 7 . 6 6 (1 H , s) 、 7 . 8 9 (1 H , d , $J =$
 $1 . 9 4 \text{ H z}$) 、 7 . 9 5 (1 H , d d , $J = 1 . 9 4$
 H z , $8 . 6 0 \text{ H z}$) 。

実施例 5 4

4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (N - エチルカルバモイルオキシ) フェノキシ酢酸 ・ トリフルオロ酢酸塩

a) t - ブチル 4 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (N - エチルカルバモイルオキシ) フェノキシアセテート

実施例 5 0 a) の化合物 (2 8 0 m g , 0 . 5 1 2 m m o l) を D M F に溶解し、トリエチルアミン (0 . 1 m l) とエチルイソシアネート (5 0 μ l) とを加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸で酸性に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 1) にて精製して、淡黄色泡状物質として標題化合物 1 7 5 m g (収率 5 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 1 8 \text{ Hz}$) 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 1 . 4 9 (9 H , s) 、 2 . 8 8 (2 H , b r s) 、 3 . 3 3

(2 H, m)、3.73 (2 H, brs)、4.50
(2 H, brs)、4.62 (2 H, s)、4.84 -
(2 H, d, $J = 4.11$ Hz)、5.27 (1 H,
brs)、6.89 (1 H, d, $J = 8.72$ Hz)、
7.04 (1 H, brs)、7.33 (1 H, s)、
7.81 (1 H, s)、7.85 (1 H, d, $J =$
8.72 Hz)。

F D M S (m/z) : 617 (M^+)

b) 実施例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物
(50 mg, 0.0809 mmol) から白色固体として標
題化合物 (10 mg, 収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.28 (3 H, t,
 $J = 7.21$ Hz)、3.27 ~ 3.34 (4 H, m)、
3.67 (2 H, t, $J = 6.38$ Hz)、4.41
(2 H, brs)、4.88 (2 H, s)、4.89
(2 H, s)、7.21 (1 H, d, $J = 8.88$
Hz)、7.63 (1 H, s)、7.87 (1 H, d,
 $J = 1.94$ Hz)、8.02 (1 H, dd, $J =$
1.94 Hz, 8.88 Hz)。

参考例 26

2-アミノアセチル-4,5-ジ(t-ブトキシカル-
ボニルメチル)オキシピリジン・二塩酸塩

a) 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4
-オキソ-4H-ピラン

コウジ酸 (28 g) の DMF (200 ml) 溶液に炭酸カリウム (32 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した後、塩化ベンジル (25 g) を加え、更に 60 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を温酢酸エチルより結晶化し、5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン (34.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.40 (2H, s)、5.02 (2H, s)、6.51 (1H, s)、7.32~7.44 (5H, m)、8.00 (1H, s)。

b) 5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 a) の化合物 (11 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、25% アンモニア水 (100 ml) を加え、封管中、100℃にて16時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を温メタノールより結晶化し、5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.51 (2H, s)、5.09 (2H, s)、6.43 (1H, s)、7.29~7.45 (6H, m)。

c) 5-ベンジルオキシ-4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 b) の化合物 (5 g) のDMF (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (3 g)、及びブromo酢酸 t-ブチル (3.5 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:1) 溶出部より、5-ベンジルオキシ-4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (4.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s)、4.61 (2H, s)、4.65 (2H, s)、

5. 17 (2 H, s)、6. 75 (1 H, s)、
7. 30 ~ 7. 45 (5 H, m)、8. 06 (1 H, s)。

d) 4 - (t - ブトキシカルボニルメチル) オキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 c) の化合物 (20 g) のメタノール (200 ml) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 (1 g) を加え、接触還元 (75 分間) を行った。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去し、4 - (t - ブトキシカルボニルメチル) オキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン (12.4 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9 H, s)、4.58 (2 H, s)、4.63 (2 H, s)、6.75 (1 H, s)、8.10 (1 H, s)。

e) 4, 5 - ジ (t - ブトキシカルボニルメチル) オキシ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 d) の化合物 (3 g) の DMF (30 ml) 溶液に 60% NaH (0.47 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次にプロモ酢酸 t - ブチル (1.73 ml) の DMF (30 ml) 溶液を 5 時間で滴下し、更に 2 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル: n - ヘキサン (3:1) 溶出部より、4, 5 - ジ (t -

プトキシカルボニルメチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメ
チルピリジン (3.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、4.63 (2H, s)、4.64 (2H, s)、4.65 (2H, s)、6.67 (1H, s)、8.11 (1H, s)。

f) 4, 5 - ジ (t - プトキシカルボニルメチル) オキシ - 2 - ホルミルピリジン

参考例 26 e) の化合物 (6 g) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に、二酸化マンガン (10 g) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル : n - ヘキサン (1 : 1) 溶出部より、4, 5 - ジ (t - プトキシカルボニルメチル) オキシ - 2 - ホルミルピリジン (4.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (18H, s)、4.71 (2H, s)、7.38 (1H, s)、8.24 (1H, s)、9.91 (1H, s)。

g) 4, 5-ジ (t-ブトキシカルボニルメチルオキシ) - 2 - (1-ヒドロキシ) エチルピリジン

参考例 26 f) の化合物 (4.6 g) の THF (50 ml) 溶液に、-40℃にてメチルマグネシウムブロマイド (1.02 mol/l in THF, 17.9 ml) を加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル : n-ヘキサン (2 : 1) 溶出部より、4, 5-ジ (t-ブトキシカルボニルメチルオキシ) - 2 - (1-ヒドロキシ) エチルピリジン (2.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (2H, m)、4.63 (2H, s)、4.66 (2H, m)、4.78 (1H, m)、6.68 (1H, s)、8.08 (1H, s)。

h) 2-アセチル-4, 5-ジ (t-ブトキシカルボニルメチルオキシ) ピリジン

参考例 26 g) の化合物 (2.8 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に二酸化マンガンを (6.3 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去し、2-アセチル-4, 5-ジ (t-ブトキシカルボニルメチルオキシ) ピリジン (2.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (18H, s)、2.66 (3H, s)、4.70 (2H, s)、4.74 (2H, s)、7.50 (1H, s)、8.14 (1H, s)。

i) 2-ブロモアセチル-4,5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシピリジン

参考例 26 h) の化合物 (1.0 g) のジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.9 ml) 及びトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (0.54 ml) 加え、 -40°C にて 30 分間攪拌した。次に N-ブロモコハク酸イミド (0.49 g) を加え、 -35°C にて 30 分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、エーテルで抽出し、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル:n-ヘキサン (1:3) 溶出部より、2-ブロモアセチル-4,5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン (561 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (18H, s)、4.70 (2H, s)、4.75 (2H, s)、4.81 (2H, s)、7.52 (1H, s)、8.13 (1H, s)。

j) 2-アジドアセチル-4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン

参考例 26 i) の化合物 (550 mg) の DMF (15 ml) 溶液にナトリウムアジド (85 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル : n-ヘキサン (1 : 3) 溶出部より、2-アジドアセチル-4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン (442 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、1.50 (9H, s)、4.70 (2H, s)、4.74 (2H, s)、4.80 (2H, s)、7.50 (1H, s)、8.10 (1H, s)。

k) 2-アミノアセチル-4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン・二塩酸塩

参考例 26 j) の化合物 (100 mg) のメタノール (8 ml) - CHCl_3 (2 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (10 mg) 及び 1N 塩酸 (0.5 ml) を加え、接触還元 (3 時間) を行った。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥して、2-アミノアセチル-4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン・二塩酸塩 (104 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.49 (9H, s)、1.49 (9H, s)、7.63 (1H, s)、8.27 (1H, s)。

実施例 55

2-[2-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]ピリジニル-4, 5-ジオキシジ酢酸・ニトリクロロ酢酸塩

a) 参考例 40 の化合物 (42 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、BOP (66 mg) 及び N-メチルモルホリン (0.05 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イルカルボン酸 (70 mg) を加え、更に 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル:n-ヘキサン (1:2) 溶出部より、5-tert-ブチル-2-[2-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]ピリジニル-4, 5-ジオキシジアセテート (46 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、1.50 (9H, s)、2.87 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.50 (2H,

s)、4.71 (2H, s)、4.76 (2H, s)、
5.07 (2H, d)、6.82 (1H, brs)、
7.31 (1H, s)、7.50 (1H, s)、
8.15 (1H, s)。

b) 前記 a) の化合物 (44 mg) のアニソール
(0.06 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.3 ml)
を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にジイソプ
ロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチ
ルエーテルで洗浄して、標記化合物 (30 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.04 (2H,
s)、4.19 (2H, s)、4.82~4.93 (6
H, m)、7.41 (1H, s)、7.59 (1H,
s)、8.23 (1H, s)。

実施例 56

ジノルマルブチル [[4 - [[(4, 5, 6, 7
-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イ
ル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン]
ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例 1 の化合物 (392 mg, 1.64 mmol)
の DMF (10 ml) 溶液に、BOP (800 mg,
1.81 mg)、N-メチルモルホリン (0.40 ml,
3.62 mmol) およびジ-n-ブチル [[4 - (アミ
ノアセチル) -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテ
ート (710 mg, 1.64 mmol) を加え、室温で1.5

時間攪拌した。反応液を氷水上へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、酢酸エチルを留去した。これをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：1）で精製し、ジノルマルブチル[[4-[2-[(5-*t*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-*o*-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート500mg（収率45%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7 Hz)、0.92 (3H, t, J = 7 Hz)、1.36 (4H, m)、1.50 (9H, s)、1.63 (4H, m)、2.87 (2H, s)、3.74 (2H, s)、4.22 (2H, t, J = 7 Hz)、4.22 (2H, t, J = 7 Hz)、4.50 (2H, s)、4.79 (2H, s)、4.81 (2H, s)、4.84 (2H, d, J = 4 Hz)、6.89 (1H, d, J = 8 Hz)、7.00 (1H, m)、7.33 (1H, s)、7.55 (1H, d, J = 2 Hz)、7.65 (1H, dd, J = 2.8 Hz)。

ELMS (m/z) : 660 (M⁺)

b) 前記 a) の化合物 (470mg, 0.711mmol) にアニソール (0.7ml) とトリフルオロ酢酸

(2 . 4 m l) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、水で抽出し、エーテルで洗浄した。水層を合わせ、凍結乾燥を行い、白色結晶の標題化合物 3 4 4 m g (収率 7 2 %) を得た。

N M R (C D ₃ O D) δ : 0 . 9 2 (3 H , t , J = 7 H z) 、 0 . 9 3 (3 H , t , J = 7 H z) 、 1 . 3 7 (4 H , m) 、 1 . 6 3 (4 H , m) 、 3 . 2 0 (2 H , t , J = 6 H z) 、 3 . 5 8 (2 H , t , J = 6 H z) 、 4 . 2 0 (2 H , t , J = 6 H z) 、 4 . 2 1 (2 H , t , J = 6 H z) 、 4 . 3 2 (2 H , s) 、 4 . 7 9 (2 H , s) 、 4 . 8 3 (2 H , s) 、 4 . 8 9 (2 H , s) 、 7 . 0 5 (1 H , d , J = 8 H z) 、 7 . 5 4 (1 H , s) 、 7 . 6 0 (1 H , d , J = 2 H z) 、 7 . 7 4 (1 H , d d , J = 2 , 8 H z) 。

E I M S (m / z) : 5 6 0 (M ⁺)

実施例 5 7

ジシクロヘキシル [[4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

実施例 3 4 の化合物のフリー体 (7 0 0 m g , 1 . 3 9 m m o l) を、シクロヘキサノール (1 4 m l) およびクロロホルム (7 m l) の飽和塩酸溶液中で室温下

一晚攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した後、クロロホルム層を分取した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1 \rightarrow 4 : 1$ ）で精製し標題化合物（531 mg, 収率 57%）を得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.20 ~ 1.95 (20 H, m)、2.84 (2 H, s)、3.17 (2 H, t, $J = 5 \text{ Hz}$)、3.93 (2 H, s)、4.76 (2 H, s)、4.79 (2 H, s)、4.84 (2 H, d, $J = 4 \text{ Hz}$)、4.90 (2 H, m)、6.88 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)、6.98 (1 H, s)、7.29 (1 H, s)、7.54 (1 H, d, $J = 2 \text{ Hz}$)、7.63 (1 H, dd, $J = 2, 8 \text{ Hz}$)。

EMS (m/z) : 612 (M^+)

参考例 274-シアノシクロヘキシルカルボン酸

文献記載 (J. Am. Chem. Soc., 82, 2547 (1960)) の方法に準じて合成したメチル 4-シアノシクロヘキシルカルボキシレート 470 mg (2.81 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム (2.8 ml) を加え、室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、エーテルで洗浄した後、5 N 塩酸で酸性にした。クロロホルムで 3 回抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩をろ別し、溶液を減圧濃縮して、無色結晶として標記化合物 362 mg (収率 84%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 ~ 1.70 (4 H, m)、2.07 ~ 2.18 (4 H, m)、2.38 ~ 2.54 (2 H, m)

実施例 58

[[4-[[[トランス-4-アミジノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ-tert-ブチル [[4[[[トランス-4-シアノシクロヘキシル]カルボニル-N-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

実施例 9a の方法に従って、参考例 1 で合成した化合物 153 mg (1 mmol)、90 410 mg から淡

黄色油状物質として標記化合物 325 mg (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.58~1.68 (4H, m), 1.90~2.00 (2H, m), 2.20~2.26 (2H, m), 2.45~2.55 (1H, m), 2.65~2.72 (1H, m), 3.11 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.33 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.94 \text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 1.94 \text{ Hz}, 8.33 \text{ Hz}$)
 EIMS (m/z): 544 (M^+)

b) [[4-[[[トランス-4-チオカルバモイルシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

前記 a) で合成した化合物 655 mg (1.2 mmol) をピリジン (15 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、室温で硫化水素ガスを一時間通じた後、封管中 50℃ で 5 時間攪拌した。反応液を室温にもどした後、酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液と、1 M 硫酸水素カリウム溶液とでそれぞれ 2 回ずつ洗浄した。有機層と硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩をろ別した。溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

ム：メタノール＝５０：１）で精製し、黄色油状物質としてチオアミド体 71 mg（収率 10％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s)、1.58～1.65 (4H, m)、1.72～1.82 (2H, m)、1.92～2.00 (2H, m)、2.54～2.61 (1H, m)、2.69～2.78 (1H, m)、3.13 (3H, s)、4.64 (2H, s)、4.68 (2H, s)、4.75 (2H, s)、6.83 (1H, d, $J = 8.46 \text{ Hz}$)、7.47 (1H, d, $J = 1.79 \text{ Hz}$)、7.58 (1H, dd, $J = 1.79 \text{ Hz}, 8.46 \text{ Hz}$)

SIMS (m/z) : 579 ($M^+ + 1$)

c) [[4 - [[[トランス - 4 - (イミノ (メチルチオ) メチル) シクロヘキシル] カルボニル N - メチルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

前記 b) で合成した化合物 70 mg (0.121 mmol) をアセトン 7 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.7 ml を加え、1 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝100：1) にて精製し、黄色油状物質としてイミノチオメチル体 69 mg (収率 97％) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s)、1.48 (9H, s)、1.55～1.69 (4H, m)

、1.92～1.98 (2H, m)、2.02～2.09 (2H, m)、2.25 (3H, s)、2.30～2.43 (1H, m)、2.60～2.68 (1H, m)、3.11 (3H, s)、4.63 (2H, s)、4.67 (2H, s)、4.74 (2H, s)、6.80 (1H, d, J = 8.32 Hz)、7.47 (1H, d, J = 1.94 Hz)、7.57 (1H, dd, J = 1.94 Hz、8.32 Hz)

SIMS (m/z) : 593 (M⁺ + 1)

d) ジ-tert-ブチル [[4-[[[トランス-4-アミノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

前記 c) で合成した化合物 62 mg (0.107 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、酢酸アンモニウムを加え、1.5 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色油状物質としてアミジン体 56 mg (収率 93%) を得た。

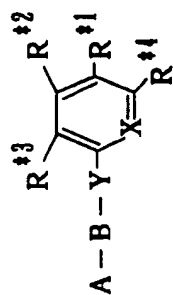
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、1.53～1.72 (4H, m)、1.90～1.98 (2H, m)、2.00～2.06 (2H, m)、2.45～2.53 (1H, m)、2.82～2.88 (1H, m)、2.94, 3.18 (3H, 2s)、4.69, 4.71 (2H, s)、4.76, 4.78 (2H, 2s)、4.83, 4.91 (2

H, 2 s)、6.99, 7.10 (1 H, 2 d, $J = 8.46$ Hz)、7.54, 7.58 (1 H, 2 d, $J = 2.05$ Hz)、7.68, 7.70 (1 H, 2 dd, $J = 2.05$ Hz、8.46 Hz)

e) 前記 d) で合成した化合物 50 mg (0.089 mmol) をアニソールに溶かし、氷冷下でトリフルオロ酢酸を加えた。その後、室温に戻しながら 5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、無色固体として標記化合物 31 mg (収率 62%) を得た。

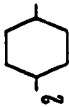
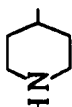
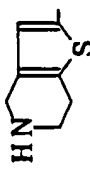
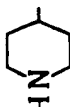
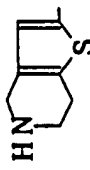
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 ~ 1.72 (4 H, m)、1.87 ~ 2.03 (4 H, m)、2.45 ~ 2.55 (1 H, m)、2.80 ~ 2.88 (1 H, m)、2.95, 3.18 (3 H, 2 s)、4.77, 4.80 (2 H, 2 s)、4.83 (2 H, s)、4.84 (2 H, s)、7.04、7.08 (1 H, 2 d, $J = 8.72$ Hz)、7.57, 7.62 (1 H, 2 d, $J = 1.80$ Hz)、7.68, 7.74 (1 H, 2 dd, $J = 1.80$ Hz、8.72 Hz)、
FDMS (m/z): 450 ($M^+ + 1$)

第 1 表

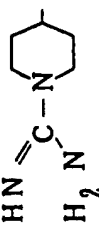
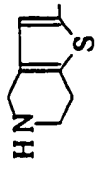
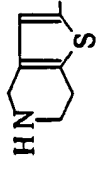


実施例	A -	-B-Y-	X	R ^{*1}	R ^{*2}	R ^{*3}	R ^{*4}
1	H ₂ NCH ₂ -	-CONHCH ₂ CO-	CH	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H
2	CH ₃ NHCH ₂ -	↑	↑	↑	↑	↑	↑
3	H ₂ N $\overset{\text{NH}}{\parallel}$ CNHCH ₂ -	↑	↑	↑	↑	↑	↑
4	H ₂ NCH ₂ -		↑	↑	↑	↑	↑
5	CH ₃ CONHCH ₂ -	-CONHCH ₂ CO-	↑	-OCH ₂ COONa	-OCH ₂ COONa	↑	↑
6	 HN=C(N)H ₂	↑	↑	↑	↑	↑	↑
7	H ₂ NCH ₂ -	-CONHCH ₂ CH ₂ -	↑	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	↑	↑

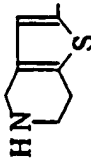
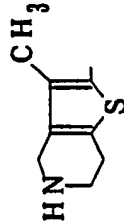
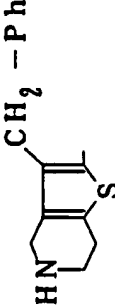
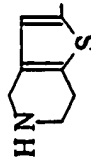
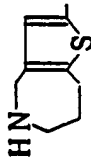
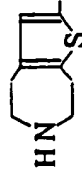
第 1 表 (続き)

実施例	A-	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
8		-CONHCH ₂ CO-	CH	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H
9		-CH ₂ CH ₂ CONCH ₂ CO- CH ₃	↑	↑	↑	↑	↑
10	↑	-CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
11	↑	-CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
12	↑	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
13		-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
14		-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
15	↑	-CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	↑	↑	↑	↑	↑
16		-CONHCH ₂ CH ₂ -	↑	↑	↑	↑	↑

第 1 表 (続き)

実施例	A-	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
17		-CONHCH ₂ CO-	CH	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H
18		-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
19	↑	-CONCH ₂ CO- CH ₃	↑	↑	↑	↑	↑
20	↑	-CONHCH ₂ CO-	↑	-CH ₂ CH ₂ COOH	H	↑	↑
21	↑	-CONHCH ₂ CH- OH	N	-OCH ₂ COOH	↑	↑	↑
22		-CONHCH ₂ CO-	CH	↑	↑	↑	↑
23	↑	↑	↑	H	-OCH ₂ COOH	↑ -OCH ₂ COOH	↑
24	↑	↑	↑	↑	↑	↑	H

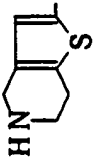

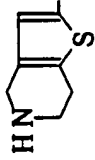
第 1 表 (続き)

実施例	A-	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
25		-CONHCH ₂ CO-	CH	-OCH ₂ COOH	H	-OCH ₂ COOH	↑
26	↑	↑	↑	↑	↑	-OCH ₃	↑
27		↑	↑	↑	-OCH ₂ COOH	H	↑
28		↑	↑	↑	↑	↑	↑
29		↑	↑	↑	↑	↑	↑
30		↑	↑	↑	↑	↑	↑
31		↑	↑	↑	↑	↑	↑

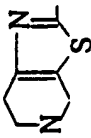
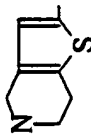


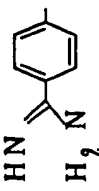
第 1 表 (続き)

実施例	A -	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
32		-CH ₂ NHCO-	CH	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H
33	↑	-CONHCH ₂ CH ₂ -	↑	-OCH ₂ COOC ₂ H ₅	-OCH ₂ COOC ₂ H ₅	↑	↑
34	↑	-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
35		-CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	↑	↑
36		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	↑	↑	↑	↑
37	↑	-CH ₂ CONCH ₂ CO- CH ₃	↑	↑	↑	↑	↑
38	↑	-CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CO-	↑	-CH ₂ CH ₂ COOH	H	↑	↑
39		-CONHCH ₂ CH ₂ -	↑	-OCH ₂ COOH	↑	↑	↑
40	↑	-CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	↑	↑	-OCH ₂ COOH	↑	↑

第 1 表 (続き)

実施例	A-	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
41		$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)\text{CH}_2-$	CH	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	H	H
42	↑	$-\text{CONHCH}_2\text{CO}$	↑	$-\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	↑	↑
43		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)\text{CH}_2-$	↑	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	↑	↑
44		$-\text{CONHCH}_2\text{CO}-$	N	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	H	↑	↑
45	↑	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$	CH	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	↑	↑
46	↑	$-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)\text{CH}_2-$	↑	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	H	↑	↑
47	↑	$-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)\text{CH}_2-$	↑	↑	↑	↑	↑

第 1 表 (続き)

実施例	A-	-B-Y-	X	R ^{#1}	R ^{#2}	R ^{#3}	R ^{#4}
48		-CONHCH ₂ CH(OH)	CH	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H
49		-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₃	↑	↑
50	↑	↑	↑	↑	-O-CH ₂ -Ph	↑	↑
51	↑	↑	↑	↑	-OCH ₂ COOEt	↑	↑
52	↑	-CONH-	↑	↑	H	↑	↑
53	↑	-CONHCH ₂ CO-	↑	↑	-OH	↑	↑
54	↑	↑	↑	↑	-O-CO-NH-Et	↑	↑
55	↑	↑	N	↑	-OCH ₂ COOH	↑	↑
56	↑	↑	CH	-OCH ₂ COO-n-Bu	-OCH ₂ COO-n-Bu	↑	↑
57	↑	↑	↑	-OCH ₂ COO- 	-OCH ₂ COO- 	↑	↑
58		-CONCH ₂ CO- CH ₃	↑	-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	↑	↑

薬理試験 1 血小板凝集阻害作用

本発明による化合物の血小板凝集阻害作用を、ヒト P-RP（多血小板血漿）を用いて検討した。

正常ヒト（男性）の静脈から 3.8% クエン酸ナトリウム 1 容を添加した注射筒により血液 9 容を採取し、
170 x g で 10 分間室温にて遠心し、得られた上清を分離して P-RP とした。P-RP を採取した残りの血液を 2700 x g で 15 分間遠心し、上清を乏血小板血漿（P-P-P）として分離した。

血小板凝集試験は、メバニクス社製のアグリゴメータ（PAM-8C）を用いて行った。被検物質は、50% DMSO-生理食塩水、50% メタノール-生理食塩水もしくは生理食塩水に溶かした。また、被検物質と P-RP とのブレインキュベーション時間は 2 分間とした。凝集惹起剤 ADP（CHRONO-PAR REAGENTS 384 ADP, CHRONO-LOG Corp.）は、最終濃度 5 μM となるように生理食塩水で希釈して用いた。

血小板凝集阻害活性は、下記式から被検化合物を加えなかったときの ADP による血小板凝集作用に対する抑制率として求めた。

$$\text{血小板凝集阻害活性(\%)} = \left[1 - \frac{\text{被検物質添加時の ADP 凝集率}}{\text{無添加時の ADP 凝集率}} \right] \times 100$$

薬理試験2 血小板GP11b/111aとフィブリノーゲンとの結合阻害作用

本発明による化合物による血小板GP11b/111aとフィブリノーゲンとの結合阻害作用を、ビオチン化したヒトフィブリノーゲンをリガンドとしたヒト血小板GP11b/111a固相レセプター結合実験系を用いて検討した。

まず、ヒト血小板GP11b/111aを、Pytela.Rらの方法(Science, 231, 1559-1561(1986))に準じて精製した。

すなわち、健常人より集めた血小板を、0.2% (v/v) Glucoseを含むTBS (0.15M NaCl / 50mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5)) で洗浄し、得られたペレットに同量の50mM Octylglucoside、2mM PMSFを含むTBSを加えて、4℃、20分間膜蛋白を可溶化した。抽出液を4℃で3500xg、20分間遠心分離し、得られた上清に1mM CaCl_2 と1mM MgCl_2 を添加し、アフィニティークロマト用サンプルとした。あらかじめ50mM Octylglucoside、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 を含むTBS (緩衝液A) で平衡化したGRGDS PK-セファロースカラムに、上記可溶化タンパク質液を吸着させた。緩衝液Aで洗浄後、2mM GRGDS Pペプチドを含む緩衝液Aで吸着したGP11b/111aを溶出した。

なおGRGDS PK-セファロースは、GRGDS P

K ペプチドと C N B r - 活性化セファロース 4 B (ファルマシア社製) とを、メーカーの指示書に従ってカップリングさせて作製した。

次いでヒト血小板 G P I I b / I I I a 固相レセプター結合試験を、森らの方法 (日本血栓止血学会誌, 2(4), 323-329(1991)) に準じて行った。

精製したヒト血小板 G P I I b / I I I a を $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ に調製し、96穴マイクロタイタープレートに $50 \mu\text{l}$ ずつ 4°C で一晚吸着させた。 1mM CaCl_2 および 1mM MgCl_2 を含む T B S で洗浄した後、1%牛血清アルブミンを $100 \mu\text{l}$ ずつ加え、さらに 4°C で一晚ブロッキングを行った。0.01% T w e e n 20 を含む T B S (T B S - T w e e n 20) で洗浄した後、 $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ に調整したビオチン化フィブリノーゲンを $50 \mu\text{l}$ ずつ加え、ここに各濃度に調整した被検化合物を同時に $50 \mu\text{l}$ 加えて室温で4時間反応させた。T B S - T w e e n 20 で洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識したアビジンを T B S で4000倍に希釈したものを、 $50 \mu\text{l}$ ずつ添加し、20分間反応させた。T B S - T w e e n 20 で洗浄した後、10倍希釈したペルオキシダーゼ基質緩衝液に $1 \text{mg} / \text{ml}$ A B T S (2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) を溶解させた溶液を $50 \mu\text{l}$ ずつ添加し、5分間反応させた。0.05% NaN_3 を含む 0.1 M クエン酸緩衝液

(pH 4.3) 50 μ l ずつを加え反応を停止させ、
415 nm の吸光度を測定した。

結合阻害率は、下記式により算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{被検物質添加時の吸光度}}{\text{無添加時の吸光度}} \right] \times 100$$

実験例 1 および 2 で測定した本発明による化合物の血小板凝集阻害活性および血小板 GP IIb/IIIa とフィブリノーゲンとの結合阻害作用は以下に示されるとおりである。

第 2 表

実施例化合物	薬理試験 1	薬理試験 2
1	6 8 % *1	5 1 % *2
4	8 5 % *1	7 3 % *2
7	4 8 % *1	2 7 % *2
9	7 9 % *1	7 3 % *3
1 0	8 5 % *1	8 2 % *3

*1 : 10^{-6} M での阻害率

*2 : 10^{-5} M での阻害率

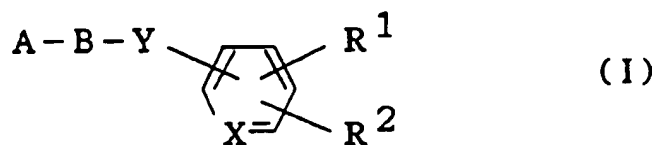
*3 : 10^{-7} M での阻害率

第 3 表

実施例化合物	薬理試験 1 (IC ₅₀ , μ M)	薬理試験 2 (IC ₅₀ , nM)
1 8	0. 1 4	1. 7
1 9	0. 5 5	3. 6
2 0		3 4
2 1	0. 5	1 0
2 2	1. 2	> 1 0
2 5	1. 5	
2 6	1. 0	
2 7	2. 5	9. 5
2 8	> 1 0	2 7
2 9	0. 2 3	1. 4
3 0	1. 9	8. 7
3 1	0. 1 5	6. 0
3 2	0. 4 8	
3 3	1. 7	1 4
3 4	0. 9 3	2 6
3 5	0. 3 5	4 2
3 6	9. 0	> 1 0 0
3 7	4. 9	> 1 0 0
3 8	8. 0	> 1 0 0
3 9	0. 2 6	2. 7
4 0	4. 0	> 1 0
4 1	3. 3	
4 2	0. 3 4	
4 3	2. 8	1 0 0
4 4	0. 7 2	1 0 0
4 5	0. 4 6	2. 2
4 7	6. 4	5. 7
5 6	1. 1	
5 7	3. 2	
5 8	0. 1 4	2 6

請 求 の 範 囲

1. 下記的一般式 (I) で表される化合物並びにその薬理学上許容される塩および溶媒和物。



[上記式中、

R^1 は基 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_i-\text{COOR}^3$ (ここで、 W は $-\text{O}-$ または結合を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、 C_5-7 シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去され得るエステル残基を表し、 i は $1 \sim 4$ の整数を表す) を表し、

R^2 は水素原子、または、基 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_i-\text{COOR}^3$ (ここで、 W 、 R^3 および i は前記と同じ意味を表す) または

$-\text{OR}^4$ (ここで、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノカルボニル基、または、フェニル低級アルキル基を表す) を表し、

X は CH または N を表し、

Y は

(i) 基 $-(\text{CO})_k-\text{N}(\text{R}^5)-\text{Z}-$

(上記基中、

k は 0 または 1 を表し、

R^5 は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル低級アルキル基（ここで、フェニル基部分の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、または、アシル基を表し、

Z は結合、もしくは、基 $-(CH_2)_m-CO-$ 、または基 $-(CH_2)_m-CHR^6-$ （ここで、 m は1～3の整数を表し、 R^6 は水素原子または水酸基を表す）を表す）を表すか、

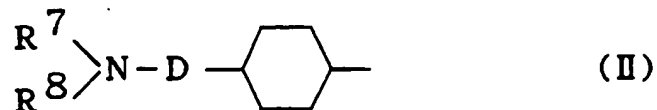
(ii) 基

$-CO-(CH_2)_m-N(R^5)-(CO)_k-$
 （ここで、 k 、 m および R^5 は前記と同じ意味を表す）
 を表すか、または

(iii) 基 $-(CO)_k-Het$ （ここで、 Het は窒素原子を1～4個含んでなる5または6員の複素環残基を表し、この複素環は窒素原子を1または2個含む場合にさらに1個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、 k は0または1の整数を表す）を表し、

A は、

(i) 下記の基 (II) :



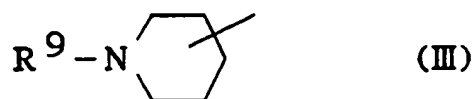
(上記基中、

D は $-(\text{CH}_2)_s-$ (ここで、s は 1 ~ 4 の整数を表す) または基 $-\text{C}(=\text{NH})-$ を表し、

R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されていてもよい芳香族アシル基、または、アミノ基を表す)

を表すか、

(ii) 下記の基 (III) :

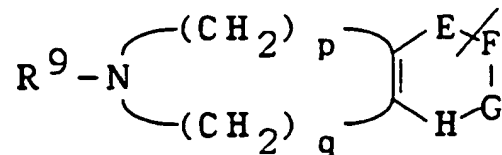


(上記基中、

R^9 は水素原子、低級アルキル基 (この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい) またはアミノ基を表す)

を表すか、または、

(iii) 下記の基 (IV) :



(上記基中、

R^9 は前記と同じ意味を表し、

E 、 F 、 G および H は、独立して、 $-CR^{10}=$ 、
 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、
 $-(CO)-$ または結合 (ここで、 R^{10} および R^{11} は同
 一または異なっているいてもよく、水素原子または低級アル
 キル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表し、
 p および q は独立して 1 ~ 3 の整数を表すが、但し $p +$
 q は 3 ~ 5 の範囲にある) を表し、

B は、結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケ
 ニレン基を表す。]

2. Y が基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここ
 で $k = 1$ である) または基 $-(CO)_k-Het-$ であ
 り、そして

A が基 (II) である、請求項 1 記載の化合物。

3. B が結合である、請求項 2 記載の化合物。

4. X が CH である、請求項 2 記載の化合物。

5. Z が基 $-(CH_2)_m-CO-$ または基
 $-(CH_2)_m-CHR^6-$ (ここで R^6 は水素原子を
 表す) である、請求項 2 記載の化合物。

6. Dが基 $-C(=NH)-$ を表し、 R^7 および R^8 がともに水素原子を表す、請求項2記載の化合物。

7. Yが基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここで $k=1$ である)または基 $-(CO)_k-Het-$ であり、

Aが基(Ⅲ)であり、そして

Bが結合または C_{1-6} アルキレン基である、請求項1記載の化合物。

8. Zが基 $-(CH_2)_m-CO-$ または基 $-(CH_2)_m-CHR^6-$ (ここで R^6 は水素原子を表す)であり、かつ、

Bが結合または C_{1-6} アルキレン基である、請求項7記載の化合物。

9. Yが基 $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ (ここで $k=1$ である)、基 $-NHCO-$ または基 $-(CO)_k-Het-$ であり、

Aが基(Ⅳ)であり、そして

Bが結合または C_{1-6} アルキレン基である、請求項1記載の化合物。

10. Aが基(Ⅳ)(但し、EまたはHの一方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり他方が結合を表し、かつ、FまたはGが $-CR^{10}=$ を表す)である、請求項9記載の化合物。

11. pおよびqのいずれかが1であり他方が2で

ある、請求項 10 記載の化合物。

12. p および q がともに 2 である、請求項 10 記載の化合物。

13. F または G のいずれか一方が $-CR^{10}=$ (ここで R^{10} は水素原子を表す) であり、他方が $-CR^{10}=$ (ここで R^{10} は水素原子以外を表す) である、請求項 10 記載の化合物。

14. A が基 (IV) (但し、E または H の一方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり他方が結合を表し、かつ、F または G が F または G の一方が $-CR^{10}=$ を表し他方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を表す) である、請求項 9 記載の化合物。

15. Y が基 $-(CO)_k-Het-$ である、請求項 10 記載の化合物。

16. [[4-[[[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

17. [[4-[2-[[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

18. [[4-[[[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルボ

ニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

19. [[4 - [[[(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

20. [[4 - [N - [(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

21. ジエチル [[4 - [[[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

22. ジ - n - プチル [[4 - [[[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。

23. ジシクロヘキシル [[4 - [[[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。

24. [[4 - [[[トランス - 4 - アミジノシクロヘキシル] カルボニル - N - メチルアミノ] アセチル]

－ ｏ － フェニレン］ ジオキシ］ ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

２５． 請求項１記載の化合物またはその薬理学上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬理学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

２６． 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項２５記載の医薬組成物。

２７． 血栓性疾患の治療または予防に用いられる、請求項２５記載の医薬組成物。

２８． 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項２７記載の医薬組成物。

２９． 請求項１記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防法。

３０． 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項２９記載の治療または予防法。

３１． 血小板凝集阻害剤の製造のための、請求項１記載の化合物の使用。

３２． 血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための、請求項１記載の化合物の使用。

３３． 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項３２記載の治療または予防法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C237/24, 251/18, 257/18, C07D211/34, 211/60, 211/62,
263/32, 401/04, 401/06, 413/04, 413/06, 417/04, 417/06,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C237/24, 251/18, 257/18, C07D211/34, 211/60, 211/62,
263/32, 401/04, 401/06, 413/04, 413/06, 417/04, 417/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 5-505813 (Boehringer Mannheim GmbH), August 26, 1993 (26. 08. 93) & DE, A, 4010536 & WO, A, 9115202 & EP, A, 5230536	1-28, 31-32
A	JP, A, 3-505728 (Eraji Rarisari), December 12, 1991 (12. 12. 91) & US, A, 4921997 & US, A, 5093367 & US, A, 5292935 & EP, A, 420930	1-28, 31-32
A	JP, A, 2-503797 (Eraji, Raresare), November 8, 1990 (08. 11. 90) & WO, A, 8810113 & EP, A, 358724 & US, 5268500	1-28, 31-32
A	JP, A, 62-155250 (Glaxo Group Ltd.), July 10, 1987 (10. 07. 87) & EP, A, 223593 & GB, A, 2183234	1-28, 31-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 9, 1994 (09. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

July 5, 1994 (05. 07. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/94/00437

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/02, 491/048, 495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435,
31/445, 31/495, 31/50

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

C07D471/02, 491/048, 495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435,
31/445, 31/495, 31/50

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C237/24, 251/18, 257/18, C07D211/34, -
211/60, 211/62, 263/32, 401/04, 401/06, 413/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C237/24, 251/18, 257/18, C07D211/34,
211/60, 211/62, 263/32, 401/04, 401/06, 413/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 5-505813 (ベーリンガー マンハイム ゲーエム ベーヘー), 26. 8月, 1993 (26. 08. 93) & DE, A, 4010536 & WO, A, 9115202 & EP, A, 5230536	1-28, 31-32
A	JP, A, 3-505728 (タリザリ、イラジ), 12. 12月, 1991 (12. 12. 91) & US, A, 4921997 & US, A, 5093367	1-28, 31-32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 94

国際調査報告の発送日

05.07.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐藤

修

4 H

7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& US, A, 5292935 & EP, A, 420930 JP, A, 2-503797 (ラレザレ、イラジ) 8. 11月. 1990 (08. 11. 90) & WO, A, 8810113 & EP, A, 358724 & US, 5268500	1-28, 31-32
A	JP, A, 62-155250 (グラクソ・グループ・リミテッド), 10. 7月. 1987 (10. 07. 87) & EP, A, 223593 & GB, A, 2183234	1-28, 31-32

第2ページAの続き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435, 31/445,
31/495, 31/50

同 Bの続き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435, 31/445,
31/495, 31/50